

(19) 世界知的所有権機関
国際事務局



(43) 国際公開日
2004 年 4 月 22 日 (22.04.2004)

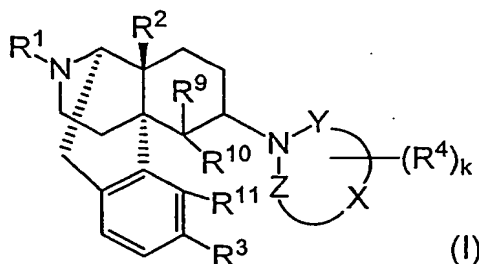
PCT

(10) 国際公開番号
WO 2004/033457 A1

- (51) 国際特許分類: C07D 489/00, A61K 31/485, A61P 13/00, 13/02 248-0031 神奈川県 鎌倉市 鎌倉山 3-2 0-1-5 0 9 Kanagawa (JP).
- (21) 国際出願番号: PCT/JP2003/012890 (74) 代理人: 岩見 知典 (IWAMI, Tomonori); 〒520-8558 滋賀県 大津市 園山 1 丁目 1 番 1 号 東レ株式会社 知的財産部内 Shiga (JP).
- (22) 国際出願日: 2003 年 10 月 8 日 (08.10.2003)
- (25) 国際出願の言語: 日本語 (81) 指定国 (国内): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.
- (26) 国際公開の言語: 日本語 (84) 指定国 (広域): ARIPO 特許 (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユーラシア特許 (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), ヨーロッパ特許 (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI 特許 (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).
- (30) 優先権データ: 特願2002-295616 2002 年 10 月 9 日 (09.10.2002) JP
- (71) 出願人 (米国を除く全ての指定国について): 東レ株式会社 (TORAY INDUSTRIES, INC.) [JP/JP]; 〒103-8666 東京都中央区日本橋室町 2 丁目 2 番 1 号 Tokyo (JP).
- (72) 発明者; および
- (75) 発明者/出願人 (米国についてのみ): 泉本 直樹 (IZUMIMOTO, Naoki) [JP/JP]; 〒248-0036 神奈川県 鎌倉市 手広 1 1 1 1-4 0 9 Kanagawa (JP). 河合 孝治 (KAWAI, Koji) [JP/JP]; 〒259-0111 神奈川県 中郡 大磯町 国府本郷 4 4 3-1 Kanagawa (JP). 川村 邦昭 (KAWAMURA, Kuniaki) [JP/JP]; 〒247-0073 神奈川県 鎌倉市 植木 4 2 5-1-7 0 1 Kanagawa (JP). 藤村 森広 (FUJIMURA, Morihiro) [JP/JP]; 〒227-0064 神奈川県 横浜市 青葉区 田奈町 5 1-7-2 0 1 Kanagawa (JP). 駒形 俊和 (KOMAGATA, Toshikazu) [JP/JP]; 〒
- 添付公開書類:
— 国際調査報告書
- 2 文字コード及び他の略語については、定期発行される各 PCT ガゼットの巻頭に掲載されている「コードと略語のガイダンスノート」を参照。

(54) Title: REMEDIES OR PREVENTIVES FOR URINARY FREQUENCY OR URINARY INCONTINENCE AND MORPHINAN DERIVATIVES HAVING NITROGEN-CONTAINING HETEROCYCLIC GROUP

(54) 発明の名称: 頻尿もしくは尿失禁の治療または予防剤および含窒素環状置換基を有するモルヒナン誘導体

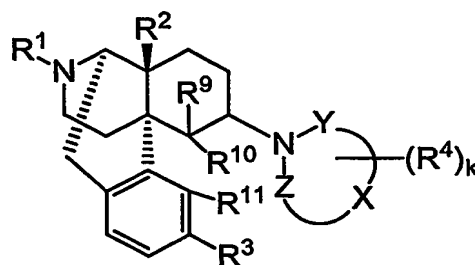


(57) Abstract: It is intended to provide a morphinan derivative represented by the following general formula (I): (I) wherein R¹ represents methyl, cyclopropylmethyl, etc.; R² and R³ represent each hydroxy, methoxy, acetoxy, etc.; Y and Z represent each a valence bond, -(C=O)-, etc.; X represents a C₂₋₅ carbon chain constituting a part of the cyclic structure (wherein one of the carbon atoms may be substituted by oxygen, sulfur or nitrogen); (R⁴)_k represents an optionally substituted fused benzene ring, carbonyl, etc.; R⁹ represents hydrogen, etc.; R¹⁰ and R¹¹ may be bonded together to form -O-; and R⁶ represents hydrogen, etc.; a pharmacologically acceptable acid addition salt thereof, a remedy or a preventive for urinary frequency or urinary incontinence containing the above derivative or its pharmaco-

logically acceptable acid addition salt as the active ingredient; a method for treating or preventing the above diseases; and utilization for these diseases. The above-described compound is useful as a novel remedy or preventive for urinary frequency or urinary incontinence showing an isolated side effect. Moreover, it is useful in a method for treating or preventing the above diseases and utilization for these diseases.

(57) 要約:

本発明は、一般式 (I)



(I)

〔式中 R¹ はメチル、シクロプロピルメチルなど、R² および R³ はヒドロキシ、メトキシ、アセトキシなど、Y、Z は共に原子価結合、共に -C(=O)- など、X は環構造の一部になる炭素数 2 から 5 の炭素鎖（うち一つは酸素、硫黄、窒素に置換していてもよい）など、(R⁴)_k は置換または無置換のベンゼン縮合環、カルボニル基など、R⁹ は水素など R¹⁰、R¹¹ は結合して -O- など、R⁶ は水素など〕で表される含窒素環状構造を有するモルヒナン誘導体、またはその薬理学的に許容される酸付加塩、および該誘導体またはその薬理学的に許容される酸付加塩を有効成分とする頻尿または尿失禁の治療または予防剤、さらに該疾患のための治療または予防方法、該疾患のための使用を提供する。

本発明の化合物は、副作用が分離された新規な頻尿もしくは尿失禁の治療または予防剤として、さらに該疾患のための治療または予防方法、該疾患のための使用に有用である。

明細書

頻尿もしくは尿失禁の治療または予防剤および含窒素環状置換基を有するモルヒナン誘導体

5

技術分野

本発明は、新規な頻尿もしくは尿失禁の治療または予防剤、および、含窒素環状置換基を有するモルヒナン誘導体またはその薬理学的に許容される酸付加塩に関する。

10

背景技術

近年、高齢化社会の到来とともに、頻尿・尿失禁に悩む患者の数は増加傾向にある。現在、頻尿または尿失禁に対する治療薬としては主に塩酸プロピペリン、塩酸オキシブチニンおよび塩酸フラボキサート等の抗コリン薬が使用されている。しかし、これらの既存薬には、口渇の他、便秘等の消化器症状、起立性低血圧などの循環器症状、また尿閉、残尿等が副作用として報告されている。加えて、脳血管障害や痴呆症に伴う頻尿もしくは尿失禁の治療に抗コリンを主作用とする既存薬を処方すると、脳内アセチルコリン系の働きがさらに抑制され、原疾患の症状に悪影響を及ぼすことが懸念されている。一方で、近年重視されてきている患者のクオリティーオブライフ（QOL）の向上という観点から、頻尿もしくは尿失禁も積極的に治療すべき症状として注目されてきており、副作用のない頻尿もしくは尿失禁の治療または予防剤の開発が強く望まれている。

15

20

25

含窒素環状置換基を有するモルヒナン誘導体としては、鎮痛薬および鎮咳薬用途と共に開示された特公昭 41-18824 号、および特公昭 41-18826 号に記載の化合物、また、特に用途については記載がない Tetrahedron. 50, 9757 (1994)、Synth. Commun. 22, 913 (1992)、J. Med. Chem. 27, 1325 (1984) 等に記載の化合物があるが、これら特許および文献には頻尿もしくは尿失禁の治療または予防用途については何ら開示されていない。また、含窒素環状置換基は含まないものの、モルヒナン構造を有するという点で本願化合物に近似すると考えられるモルヒネに排尿反射を抑制する作用があることが知られているが(J. Pharm. Exp.

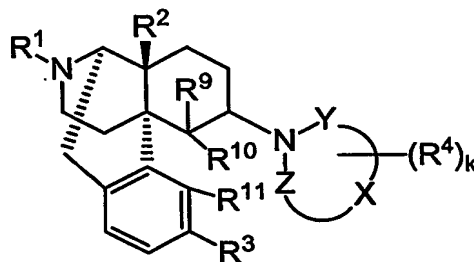
Ther. 254(1984)等)、薬物依存、便秘等の副作用が強く、頻尿もしくは尿失禁の治療または予防剤として用いられることはない。

発明の開示

- 5 本発明は、治療または予防効果が高く、副作用が改善された新規な頻尿もしくは尿失禁の治療または予防剤、該疾患のための治療または予防方法、該疾患のための使用および該疾患の治療または予防剤として有用な新規化合物を提供することを目的とする。

- 10 上記目的を達成するため鋭意検討した結果、含窒素環状置換基を有する新規なモルヒナン誘導体を見出し、またこれらのモルヒナン誘導体を含めて、そのいずれもが、予想外に著しい頻尿もしくは尿失禁の治療または予防効果を有し、長期投与に有利な経口投与が可能であり、かつ、薬物依存、便秘等の副作用が分離されていることを見出し、本発明を完成した。

すなわち本発明は、一般式 (I)



(I)

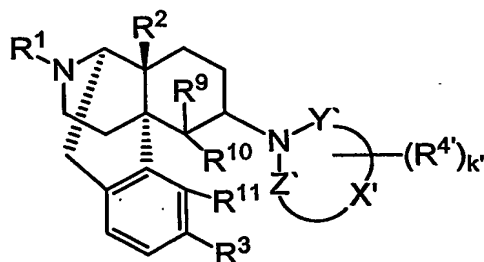
- 15 [式中 R¹は水素、炭素数 1 から 5 のアルキル、炭素数 4 から 7 のシクロアルキルアルキル、炭素数 6 から 8 のシクロアルケニルアルキル、炭素数 6 から 12 のアリール、炭素数 7 から 13 のアラルキル、炭素数 3 から 7 のアルケニル、フランニルアルキル (アルキル部の炭素数は 1 から 5)、チエニルアルキル (アルキル部の炭素数は 1 から 5)、またはピリジルアルキル (アルキル部の炭素数は 1 から 5) を表し、R²、R³はそれぞれ別個に水素、ヒドロキシ、炭素数 1 から 5 のアルコキシ、炭素数 3 から 7 のアルケニロキシ、炭素数 7 から 13 のアラルキロキシ、または炭素数 1 から 5 のアルカノイロキシを表し、Y、Z は独立して原子価結合、または -C(=O)-を表し、-X-は環構造の一部になる炭素数 2 から 7 の炭素鎖
- 20

(ただしそのうち 1 以上の炭素原子が窒素、酸素、または硫黄原子で置き換わつていてもよく、炭素鎖には不飽和結合が含まれていてもよい) を表し、 k は 0 から 8 の整数を表し、 R^4 は含窒素環状構造上の k 個の置換基であり、それぞれ別個にフッ素、塩素、臭素、ヨウ素、ニトロ、ヒドロキシ、炭素数 1 から 5 のアルキル、炭素数 7 から 13 のシクロアルキルアルキル、炭素数 6 から 12 のアリール、炭素数 7 から 13 のアラルキル、炭素数 7 から 13 のアラルキロキシ、炭素数 1 から 5 のアルコキシ、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ、シアノ、イソチオシアナト、 SR^6 、 SOR^6 、 SO_2R^6 、 $(CH_2)_pOR^6$ 、 $(CH_2)_pCOR^6$ 、 $(CH_2)_pCO_2R^6$ 、 $SO_2NR^7R^8$ 、 $CONR^7R^8$ 、 $(CH_2)_pNR^7R^8$ 、 $(CH_2)_pN(R^7)COR^8$ を表すか、 k 個の R^4 のうち、同一の炭素原子または硫黄原子に結合した 2 個の R^4 が一つの酸素原子となってカルボニル基またはスルホキシド基を、同一の炭素原子に結合した 2 個の R^4 が一つの硫黄原子となってチオカルボニル基を、同一の硫黄原子に結合した 4 個の R^4 が 2 個の酸素原子となりスルホン基を表すか、または k 個の R^4 のうち隣接する炭素にそれぞれ置換する 2 個の R^4 が一緒になって無置換または 1 以上の置換基 R^5 で置換されたベンゼン縮合環、ピリジン縮合環、ナフタレン縮合環、シクロプロパン縮合環、シクロブタン縮合環、シクロペンタン縮合環、シクロペンテン縮合環、シクロヘキサン縮合環、シクロヘキセン縮合環、シクロヘプタン縮合環、またはシクロヘプテン縮合環を表し、 R^5 はそれぞれ別個に、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素、ニトロ、ヒドロキシ、炭素数 1 から 5 のアルキル、炭素数 1 から 5 のアルコキシ、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ、シアノ、炭素数 6 から 12 のアリール、イソチオシアナト、 SR^6 、 SOR^6 、 SO_2R^6 、 $(CH_2)_pOR^6$ 、 $(CH_2)_pCOR^6$ 、 $(CH_2)_pCO_2R^6$ 、 $SO_2NR^7R^8$ 、 $CONR^7R^8$ 、 $(CH_2)_pNR^7R^8$ 、 $(CH_2)_pN(R^7)COR^8$ を表し、 R^9 は水素、炭素数 1 から 5 のアルキル、炭素数 1 から 5 のアルケニル、炭素数 7 から 13 のアラルキル、炭素数 1 から 3 のヒドロキシアルキル、 $(CH_2)_pOR^6$ 、または $(CH_2)_pCO_2R^6$ を表し、 R^{10} 、 R^{11} は結合して $-O-$ 、 $-S-$ 、または $-CH_2-$ を表すか、または、 R^{10} が水素で、 R^{11} が水素、ヒドロキシ、炭素数 1 から 5 のアルコキシ、または炭素数 1 から 5 のアルカノイロキシを表し、 p は 0 から 5 の整数を表し、 R^6 は水素、炭素数 1 から 5 のアルキル、炭素数 3 から 7 のアルケニル、炭素数 6 から 12 のアリール、または炭素数 7 から 13 のアラルキルを表し、 R^7 、 R^8 はそれぞれ別個に水素、炭素数 1 か

ら 5 のアルキル、または炭素数 7 から 13 のアラルキルを表す] で示される含窒素環状置換基を有するモルヒナン誘導体、またはその薬理学的に許容される酸付加塩を有効成分として含有する頻尿もしくは尿失禁の治療または予防剤、さらに該疾患のための治療または予防方法、該疾患のためのそれらの使用を提供する。

- 5 ただし、本明細書中においては置換基を以下の意味で用いるものとする。アルキル、およびアルコキシ、シクロアルキルアルキル、アラルキル、アラルキロキシのアルキル部は、直鎖または分岐鎖を含み、ヒドロキシで置換されていてもよく、また不飽和結合を含んでいてもよい。アリール、アラルキル、アラルキロキシ、フラニルアルキル、チエニルアルキル、ピリジルアルキルの芳香環部分は炭素数 1 から 5 のアルキル、炭素数 1 から 5 のアルコキシ、炭素数 1 から 5 のアルカノイルオキシ、ヒドロキシ、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素、アミノ、ニトロ、シアノ、イソチオシアナト、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ、およびメチレンジオキシからなる群より選ばれる少なくとも一つの置換基で置換されていてもよい。

- 15 また本発明は、一般式 (II)



(II)

- [式中、R¹、R²、R³、R⁹、R¹⁰、R¹¹は前記定義に同じであり、R^{4'}、X'、Y'、Z'、k'は前記 R⁴、X、Y、Z、k と同一の定義を表すが、Y'、Z'が同時に原子価結合で X' が -(CH₂)₄-, -(CH₂)₅-, -(CH₂)₂-O-(CH₂)₂-の場合 k' は 1 以上でなければならない、また、Y'、Z'が同時に -C(=O)- で X' が 2 個の炭素よりなる環構造構成鎖の場合 k' は 1 以上でなければならない、中でも (R^{4'})_{k'} がベンゼン縮合環である場合は、該ベンゼン環は R⁵ で置換されていなければならない] で表される、含窒素環状置換基を有する新規なモルヒナン誘導体、またはその薬理学的に許容される酸付加塩、これらの化合物を有効成分とする医薬もしくは医薬組成物を提

供する。

発明を実施するための最良の形態

5 本発明の実施には、一般式 (I) で示される化合物が好ましく用いられる。特に、一般式 (I) の化合物の中でも好ましい置換基として以下のものをあげることができる。なお本明細書において「治療または予防剤」には、治療および予防のいずれか一方に用いられるもののみならず、治療および予防を同時に行うことを目的に用いられるものも包含されうる。

Y、Z としては両者共に $-C(=O)-$ または両者共に原子価結合のものが好ましい。

10 Y、Z が両者共に $-C(=O)-$ 場合、 R^1 としては、水素、炭素数 4 から 7 のシクロアルキルアルキル、炭素数 6 から 8 のシクロアルケニルアルキル、炭素数 6 から 12 のアリール、炭素数 3 から 7 のアルケニルが好ましく、中でも水素、シクロプロピルメチル、2-シクロプロピルエチル、3-シクロプロピルプロピル、4-シクロプロピルブチル、シクロブチルメチル、シクロペンチルメチル、シクロヘキシルメチル、2-シクロブテニルエチル、3-シクロブテニルプロピル、フェニル、ナフチル、トリル、アリル、プレニルが好ましい。これらの中でも特に、水素、シクロプロピルメチル、シクロブチルメチル、シクロペンチルメチル、シクロヘキシルメチル、アリル、プレニルが好ましい。 R^2 としては、水素、ヒドロキシ、炭素数 1 から 5 のアルコキシ、炭素数 3 から 7 のアルケニルオキシ、炭素数 7 から 13 のアラルキルオキシ、または炭素数 1 から 5 のアルカノイルオキシが好ましく、中でも水素、ヒドロキシ、メトキシ、エトキシ、アリルオキシ、ベンジルオキシ、アセトキシ、プロピオノキシが好ましい。これらの中でも特に、水素、ヒドロキシ、メトキシ、アセトキシが好ましい。 R^3 としては、水素、ヒドロキシ、炭素数 1 から 5 のアルコキシ、炭素数 7 から 13 のアラルキルオキシ、炭素数 1 から 5 のアルカノイルオキシが好ましく、中でも水素、ヒドロキシ、メトキシ、エトキシ、ベンジルオキシ、アセトキシ、プロピオノキシが好ましい。これらの中でも特に、水素、ヒドロキシ、メトキシ、アセトキシが好ましい。 $-X-$ としては環構造の一部になる炭素数 2 から 4 の炭素鎖であることが好ましく、中でも環構造の一部になる炭素数 2 の炭素鎖であることが好ましい。 k は 0 から 6 の整数

- であることが好ましい。 R^4 としては、炭素数 1 から 5 のアルキル、炭素数 7 から 13 のアラルキル、炭素数 7 から 13 のアラルキロキシ、または、2 個の隣接する炭素に置換した R^4 が一緒になって無置換または 1 以上の置換基 R^5 で置換されたベンゼン縮合環、ピリジン縮合環、ナフタレン縮合環、シクロプロパン縮合環、
- 5 シクロブタン縮合環、シクロペンタン縮合環、シクロペンテン縮合環、シクロヘキサン縮合環、シクロヘキセン縮合環、シクロヘプタン縮合環、またはシクロヘプテン縮合環を形成することが好ましい。中でもメチル、エチル、エチリデン、プロピル、プロピリデン、ブチル、ブチリデン、ベンジル、ベンジリデン、メチルベンジル、メチルベンジリデン、フルオロベンジル、フルオロベンジリデン、
- 10 トリフルオロメトキシベンジル、トリフルオロメトキシベンジリデン、フェネチル、フェネチリデン、シクロヘキシルメチル、シクロヘキシルメチリデン、フェノキシ、クロロフェノキシ、または、ベンゼン縮合環を形成することが好ましく、特に 2 個の R^4 が一緒になって無置換または 1 以上特に 1 から 4 個の置換基 R^5 で置換されたベンゼン縮合環を形成することが好ましい。ベンゼン縮合環は無置換
- 15 のものも好ましいが、置換基 R^5 としてはそれぞれ別個に、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素、ニトロ、炭素数 1 から 5 のアルキル（特にメチル、エチル、プロピル）、炭素数 7 から 13 のアラルキル（特にベンジル）、ヒドロキシ、炭素数 1 から 5 のアルコキシ（特にメトキシ、エトキシ）、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ、シアノ、フェニル、イソチオシアナト、 SR^6 、 SOR^6 、 SO_2R^6 、 $(CH_2)_pOR^6$ 、
- 20 $(CH_2)_pCOR^6$ 、 $(CH_2)_pCO_2R^6$ 、 $SO_2NR^7R^8$ 、 $CONR^7R^8$ 、 $(CH_2)_pNR^7R^8$ 、 $(CH_2)_pN(R^7)COR^8$ （ここで、 p は 0 から 5 の整数を表し、 R^6 は水素、炭素数 1 から 5 のアルキル（特にメチル、エチル、プロピル）、炭素数 3 から 7 のアルケニルまたは炭素数 6 から 12 のアリール（特にフェニル）を表し、 R^7 、 R^8 はそれぞれ別個に水素、炭素数 1 から 5 のアルキル（特にメチル、エチル、プロピル）、または炭素数 7 から 13
- 25 のアラルキル（特にベンジル）を表す）が好ましく、特に無置換に加え、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素、ニトロ、メチル、エチル、プロピル、ベンジル、ヒドロキシ、メトキシ、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ、シアノ、フェニル、ヒドロキシメチル、ヒドロキシエチル、イソチオシアナト、メルカプト、メチルチオ、メチルスルフィニル、メチルスルホニル、メトキシメチル、エトキシメチ

ル、メトキシエチル、アセトキシ、フェニルオキシ、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、メトキシカルボニルメチル、エトキシカルボニルメチル、スルファモイル、ジメチルスルファモイル、ジメチルカルバモイル、ジメチルアミノ、ジメチルアミノメチル、ジメチルアミノエチル、アミノが好ましい。R⁹としては、
5 水素、炭素数 1 から 5 のアルキル、アリル、ベンジルが好ましく、特に水素、メチルが好ましい。R¹⁰、R¹¹ としては、結合して-O-であるもの、または R¹⁰ が水素で、R¹¹ が水素、ヒドロキシ、メトキシのものが好ましく、特に、両者が結合して-O-であるものが好ましい。

一方、Y、Z が共に原子価結合の場合には、R¹ としては、水素、炭素数 1 から
10 5 のアルキル、炭素数 7 から 13 のアラルキル、フラニルアルキル（アルキル部の炭素数は 1 から 5）、チエニルアルキル（アルキル部の炭素数は 1 から 5）、ピリジルアルキル（アルキル部の炭素数は 1 から 5）が好ましく、中でも水素、メチル、エチル、プロピル、ベンジル、フェネチル、フェニルプロピル、2-または 3-フラニルメチル、2-または 3-フラニルエチル、2-または 3-フラニルプロピル、
15 2-または 3-チオフェニルメチル、2-または 3-チオフェニルエチル、2-または 3-チオフェニルプロピル、2-, 3-または 4-ピリジニルメチル、2-, 3-または 4-ピリジニルエチル、2-, 3-または 4-ピリジニルプロピルが好ましい。これらの中でも特に水素、メチル、フェネチル、フラニルエチル、チオフェニルエチル、ピリジニルエチルが好ましい。R² としては、水素、ヒドロキシ、炭素数 1 から
20 5 のアルコキシ、炭素数 3 から 7 のアルケニルオキシ、炭素数 7 から 13 のアラルキルオキシ、または炭素数 1 から 5 のアルカノイルオキシが好ましく、中でも水素、ヒドロキシ、メトキシ、エトキシ、アリルオキシ、ベンジルオキシ、アセトキシ、プロピオノキシが好ましい。これらの中でも特に、水素、ヒドロキシ、メトキシ、アセトキシが好ましい。R³ としては、水素、ヒドロキシ、炭素数 1 から
25 5 のアルコキシ、炭素数 7 から 13 のアラルキルオキシ、または炭素数 1 から 5 のアルカノイルオキシが好ましく、中でも水素、ヒドロキシ、メトキシ、エトキシ、ベンジルオキシ、アセトキシ、プロピオノキシが好ましい。これらの中でも特に、水素、ヒドロキシ、メトキシ、アセトキシが好ましい。-X-としては環構造の一部になる炭素数 4 から 6 の炭素鎖、または、このうち 1 個もしくは 2 個の

炭素原子が酸素、硫黄、または窒素原子で置き換わっているものが好ましい。中でも環構造の一部になる炭素数 5 の炭素鎖、または、このうち 1 個の炭素原子が酸素、硫黄、または窒素原子で置き換わっているものが好ましい。k は 0 から 6 の整数が好ましい。R⁴ としては、CONR⁷R⁸（ここで R⁷、R⁸ はそれぞれ別個に水素、メチル、エチル、プロピル、ベンジルを表す）、または 2 個の隣接する炭素に置換した R⁴ が一緒になって無置換または 1 以上特に 1 から 4 個の置換基 R⁵ で置換されたベンゼン縮合環、ピリジン縮合環、ナフタレン縮合環、シクロプロパン縮合環、シクロブタン縮合環、シクロペンタン縮合環、シクロペンテン縮合環、シクロヘキサン縮合環、シクロヘキセン縮合環、シクロヘプタン縮合環、またはシクロヘプテン縮合環を形成することが好ましい。中でもジメチルアミド、ジエチルアミドが好ましく、または、ベンゼン縮合環を形成することが好ましい。他の R⁴ はそれぞれ別個に、メチル、エチル、プロピル、もしくはベンジルが好ましく、または同一の炭素原子に結合した 2 個の R⁴ が一緒になり一つの酸素原子となってカルボニル基を形成することが好ましく、特にカルボニル基に隣接する炭素原子が窒素原子に置き換わってアミド結合を形成することが好ましい。ベンゼン縮合環としては無置換のものも好ましいが、置換基 R⁵ としてはそれぞれ別個に、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素、ニトロ、炭素数 1 から 5 のアルキル（特にメチル、エチル、プロピル）、炭素数 7 から 13 のアラルキル（特にベンジル）、ヒドロキシ、炭素数 1 から 5 のアルコキシ（特にメトキシ、エトキシ）、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ、シアノ、フェニル、イソチオシアナト、SR⁶、SOR⁶、SO₂R⁶、(CH₂)_pOR⁶、(CH₂)_pCOR⁶、(CH₂)_pCO₂R⁶、SO₂NR⁷R⁸、CONR⁷R⁸、(CH₂)_pNR⁷R⁸、(CH₂)_pN(R⁷)COR⁸（ここで、p は 0 から 5 の整数を表し、R⁶ は水素、炭素数 1 から 5 のアルキル（特にメチル、エチル、プロピル）、炭素数 3 から 7 のアルケニルまたは炭素数 6 から 12 のアリール（特にフェニル）を表し、R⁷、R⁸ はそれぞれ別個に水素、炭素数 1 から 5 のアルキル（特にメチル、エチル、プロピル）、または炭素数 7 から 13 のアラルキル（特にベンジル）を表す）が好ましく、特に無置換に加え、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素、ニトロ、メチル、エチル、プロピル、ベンジル、ヒドロキシ、メトキシ、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ、シアノ、フェニル、ヒドロキシメチル、ヒドロキシエチル、イソチオシア

- ナト、メルカプト、メチルチオ、メチルスルフィニル、メチルスルホニル、メトキシメチル、エトキシメチル、メトキシエチル、アセトキシ、フェニルオキシ、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、メトキシカルボニルメチル、エトキシカルボニルメチル、スルファモイル、ジメチルスルファモイル、ジメチルカルバモイル、ジメチルアミノ、ジメチルアミノメチル、ジメチルアミノエチル、アミノが好ましい。R⁹は、水素、炭素数1から5のアルキル、アリル、ベンジルが好ましく、特に水素、メチルが好ましい。R¹⁰、R¹¹は、結合して-O-であるもの、またはR¹⁰が水素で、R¹¹が水素、ヒドロキシ、もしくはメトキシのものが好ましく、特に両者が結合して-O-であるものが好ましい。
- 10 本発明はまた、上記一般式(II)で表される含窒素環状置換基を有するモルヒナ誘導体、またはその薬理学的に許容される酸付加塩をも提供する。
- Y'、Z'としては両者共に-C(=O)-、または両者共に原子価結合のものが好ましい。
- Y'、Z'が両者共に-C(=O)-場合、R¹としては、水素、炭素数4から7のシクロアルキルアルキル、炭素数6から8のシクロアルケニルアルキル、炭素数6から12のアリール、炭素数3から7のアルケニルが好ましく、中でも水素、シクロプロピルメチル、2-シクロプロピルエチル、3-シクロプロピルプロピル、4-シクロプロピルブチル、シクロブチルメチル、シクロペンチルメチル、シクロヘキシルメチル、2-シクロブテニルエチル、3-シクロブテニルプロピル、フェニル、ナフチル、トリル、アリル、プレニルが好ましい。これらの中でも特に、水素、シクロプロピルメチル、シクロブチルメチル、シクロペンチルメチル、シクロヘキシルメチル、アリル、プレニルが好ましい。R²としては、水素、ヒドロキシ、炭素数1から5のアルコキシ、炭素数3から7のアルケニルオキシ、炭素数7から13のアラルキルオキシ、または炭素数1から5のアルカノイルオキシが好ましく、中でも水素、ヒドロキシ、メトキシ、エトキシ、アリルオキシ、ベンジルオキシ、アセトキシが好ましい。これらの中でも特に、水素、ヒドロキシ、メトキシ、アセトキシが好ましい。R³としては、水素、ヒドロキシ、炭素数1から5のアルコキシ、炭素数7から13のアラルキルオキシ、炭素数1から5のアルカノイルオキシが好ましく、中でも水素、ヒドロキシ、メトキシ、エトキシ、ベン

- ジロキシ、アセトキシ、プロピオキシが好ましい。これらの中でも特に、水素、ヒドロキシ、メトキシ、アセトキシが好ましい。 k' は 0 から 6 の整数が好ましい。 $-X'$ -としては環構造の一部になる炭素数 2 から 4 の炭素鎖であることが好ましく、中でも環構造の一部になる炭素数 2 の炭素鎖であることが好ましい。
- 5 R^4 としては、炭素数 1 から 5 のアルキル、炭素数 7 から 13 のアラルキル、炭素数 7 から 13 のアラルキロキシ、または、2 個の隣接する炭素に置換した R^4 が一緒になって無置換または 1 以上特に 1 から 4 個の置換基 R^5 で置換されたベンゼン縮合環、ピリジン縮合環、ナフタレン縮合環、シクロプロパン縮合環、シクロブタン縮合環、シクロペンタン縮合環、シクロペンテン縮合環、シクロヘキサン縮合環、シクロヘキセン縮合環、シクロヘプタン縮合環、またはシクロヘプテン縮合環を形成することが好ましい。中でもエチル、エチリデン、プロピル、プロピリデン、ブチル、ブチリデン、ベンジル、ベンジリデン、メチルベンジル、メチルベンジリデン、フルオロベンジル、フルオロベンジリデン、トリフルオロメトキシベンジル、トリフルオロメトキシベンジリデン、フェネチル、フェネチリデン、シクロヘキシルメチル、シクロヘキシルメチリデン、フェノキシ、クロロフェノキシ、または、ベンゼン縮合環を形成することが好ましく、特に、ベンゼン縮合環を形成することが好ましい。ベンゼン縮合環は無置換のものも好ましいが、置換基 R^5 としてはそれぞれ別個に、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素、ニトロ、炭素数 1 から 5 のアルキル（特にメチル、エチル、プロピル）、炭素数 7 から 13 のアラルキル（特にベンジル）、ヒドロキシ、炭素数 1 から 5 のアルコキシ（特にメトキシ、エトキシ）、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ、シアノ、フェニル、イソチオシアナト、 SR^6 、 SOR^6 、 SO_2R^6 、 $(CH_2)_pOR^6$ 、 $(CH_2)_pCOR^6$ 、 $(CH_2)_pCO_2R^6$ 、 $SO_2NR^7R^8$ 、 $CONR^7R^8$ 、 $(CH_2)_pNR^7R^8$ 、 $(CH_2)_pN(R^7)COR^8$ （ここで、 p は 0 から 5 の整数を表し、 R^6 は水素、炭素数 1 から 5 のアルキル（特にメチル、エチル、プロピル）、炭素数 3 から 7 のアルケニルまたは炭素数 6 から 12 のアリール（特にフェニル）を表し、 R^7 、 R^8 はそれぞれ別個に水素、炭素数 1 から 5 のアルキル（特にメチル、エチル、プロピル）、または炭素数 7 から 13 のアラルキル（特にベンジル）を表す）が好ましく、特に無置換に加え、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素、ニトロ、メチル、エチル、プロピル、ベンジル、ヒドロキシ、メトキシ、
- 10
- 15
- 20
- 25

トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ、シアノ、フェニル、ヒドロキシメチル、ヒドロキシエチル、イソチオシアナト、メルカプト、メチルチオ、メチルスルフィニル、メチルスルホニル、メトキシメチル、エトキシメチル、メトキシエチル、アセトキシ、フェニルオキシ、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、メトキシカルボニルメチル、エトキシカルボニルメチル、スルファモイル、ジメチルスルファモイル、ジメチルカルバモイル、ジメチルアミノ、ジメチルアミノメチル、ジメチルアミノエチル、アミノが好ましい。R⁹としては、水素、炭素数 1 から 5 のアルキル、アリル、ベンジルが好ましく、特に水素、メチルが好ましい。R¹⁰、R¹¹としては、結合して-O-であるもの、または R¹⁰ が水素で、R¹¹ が水素、ヒドロキシ、メトキシのものが好ましく、特に、両者が結合して-O-であるものが好ましい。

一方、Y'、Z' が共に原子価結合の場合には、R¹としては、水素、炭素数 1 から 5 のアルキル、炭素数 7 から 13 のアラルキル、フラニルアルキル（アルキル部の炭素数は 1 から 5）、チエニルアルキル（アルキル部の炭素数は 1 から 5）、ピリジルアルキル（アルキル部の炭素数は 1 から 5）が好ましく、中でも水素、メチル、エチル、プロピル、ベンジル、フェネチル、フェニルプロピル、2-または 3-フラニルメチル、2-または 3-フラニルエチル、2-または 3-フラニルプロピル、2-または 3-チオフェニルメチル、2-または 3-チオフェニルエチル、2-または 3-チオフェニルプロピル、2-, 3-または 4-ピリジニルメチル、2-, 3-または 4-ピリジニルエチル、2-, 3-または 4-ピリジニルプロピルが好ましい。これらの中でも特に水素、メチル、フェネチル、フラニルエチル、チオフェニルエチル、ピリジニルエチルが好ましい。R²としては、水素、ヒドロキシ、炭素数 1 から 5 のアルコキシ、炭素数 3 から 7 のアルケニルオキシ、炭素数 7 から 13 のアラルキルオキシ、または炭素数 1 から 5 のアルカノイルオキシが好ましく、中でも水素、ヒドロキシ、メトキシ、エトキシ、アリルオキシ、ベンジルオキシ、アセトキシ、プロピオノキシが好ましい。これらの中でも特に、水素、ヒドロキシ、メトキシ、アセトキシが好ましい。R³としては、水素、ヒドロキシ、炭素数 1 から 5 のアルコキシ、炭素数 7 から 13 のアラルキルオキシ、または炭素数 1 から 5 のアルカノイルオキシが好ましく、中でも水素、ヒドロキシ、メトキシ、

- エトキシ、ベンジルオキシ、アセトキシ、プロピオノキシが好ましい。これらの中でも特に、水素、ヒドロキシ、メトキシ、アセトキシが好ましい。 $-X'$ -としては環構造の一部になる炭素数 4 から 6 の炭素鎖、またはこのうち 1 個もしくは 2 個の炭素原子が酸素、硫黄、または窒素原子で置き換わっているものが好ましい。
- 5 中でも環構造の一部になる炭素数 5 の炭素鎖、またはこのうち 1 個の炭素原子が酸素、硫黄、または窒素原子で置き換わっているものが好ましい。 k' は 0 から 6 の整数が好ましい。 $R^{4'}$ としては、 $CONR^7R^8$ (ここで R^7 、 R^8 はそれぞれ別個に水素、メチル、エチル、プロピル、ベンジルを表す)、または 2 個の隣接する炭素に置換した $R^{4'}$ が一緒になって無置換または 1 以上特に 1 から 4 個の置換基
- 10 R^5 で置換されたベンゼン縮合環、ピリジン縮合環、ナフタレン縮合環、シクロプロパン縮合環、シクロブタン縮合環、シクロペンタン縮合環、シクロペンテン縮合環、シクロヘキサン縮合環、シクロヘキセン縮合環、シクロヘプタン縮合環、またはシクロヘプテン縮合環を形成することが好ましい。中でもジメチルアミド、ジエチルアミドが好ましく、またはベンゼン縮合環を形成することが好ましい。
- 15 他の $R^{4'}$ はそれぞれ別個に、メチル、エチル、プロピル、もしくはベンジルが好ましく、または同一の炭素原子に結合した 2 個の $R^{4'}$ が一緒になり一つの酸素原子となってカルボニル基を形成することが好ましく、特にカルボニル基に隣接する炭素原子が窒素原子に置き換わってアミド結合を形成することが好ましい。ベンゼン縮合環としては無置換のものも好ましいが、置換基 R^5 としてはそれぞれ
- 20 別個に、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素、ニトロ、炭素数 1 から 5 のアルキル (特にメチル、エチル、プロピル)、炭素数 7 から 13 のアラルキル (特にベンジル)、ヒドロキシ、炭素数 1 から 5 のアルコキシ (特にメトキシ、エトキシ)、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ、シアノ、フェニル、イソチオシアナト、 SR^6 、 SOR^6 、 SO_2R^6 、 $(CH_2)_pOR^6$ 、 $(CH_2)_pCOR^6$ 、 $(CH_2)_pCO_2R^6$ 、 $SO_2NR^7R^8$ 、 $CONR^7R^8$ 、
- 25 $(CH_2)_pNR^7R^8$ 、 $(CH_2)_pN(R^7)COR^8$ (ここで、 p は 0 から 5 の整数を表し、 R^6 は水素、炭素数 1 から 5 のアルキル (特にメチル、エチル、プロピル)、炭素数 3 から 7 のアルケニルまたは炭素数 6 から 12 のアリール (特にフェニル) を表し、 R^7 、 R^8 はそれぞれ別個に水素、炭素数 1 から 5 のアルキル (特にメチル、エチル、プロピル)、または炭素数 7 から 13 のアラルキル (特にベンジル) を表す) が好

ましく、特に無置換に加え、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素、ニトロ、メチル、エチル、プロピル、ベンジル、ヒドロキシ、メトキシ、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ、シアノ、フェニル、ヒドロキシメチル、ヒドロキシエチル、イソチオシアナト、メルカプト、メチルチオ、メチルスルフィニル、メチルスルホニル、メトキシメチル、エトキシメチル、メトキシエチル、アセトキシ、フェニルオキシ、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、メトキシカルボニルメチル、エトキシカルボニルメチル、スルファモイル、ジメチルスルファモイル、ジメチルカルバモイル、ジメチルアミノ、ジメチルアミノメチル、ジメチルアミノエチル、アミノが好ましい。R⁹は、水素、炭素数1から5のアルキル、アリル、ベンジルが好ましく、特に水素、メチルが好ましい。R¹⁰、R¹¹は、結合して-O-であるもの、またはR¹⁰が水素で、R¹¹が水素、ヒドロキシ、もしくはメトキシのものが好ましく、特に両者が結合して-O-であるものが好ましい。

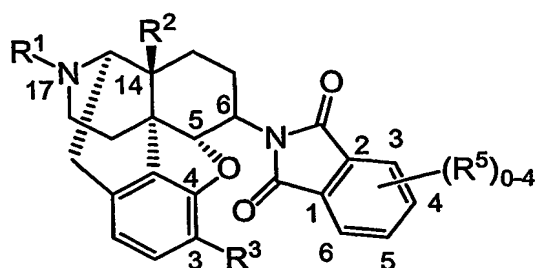
ただし一般式(II)の上記化合物のうちY'、Z'が同時に原子価結合でX'が-(CH₂)₄-, -(CH₂)₅-, -(CH₂)₂-O-(CH₂)₂-の場合k'は1以上でなければならず、また、Y'、Z'が同時に-C(=O)-でX'が2個の炭素よりなる環構造構成鎖の場合k'は1以上でなければならず、中でも(R⁴)_{k'}がベンゼン縮合環である場合は、該ベンゼン環はR⁵で置換されていなければならない。

しかしながら本発明はこれらに限定されるものではない。

薬理学的に好ましい酸付加塩としては、塩酸塩、硫酸塩、硝酸塩、臭化水素酸塩、ヨウ化水素酸塩、リン酸塩等の無機酸塩、酢酸塩、乳酸塩、クエン酸塩、シュウ酸塩、グルタル酸塩、リンゴ酸塩、酒石酸塩、フマル酸塩、マンデル酸塩、マレイン酸塩、安息香酸塩、フタル酸塩等の有機カルボン酸塩、メタンスルホン酸塩、エタンスルホン酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、p-トルエンスルホン酸塩、カンファースルホン酸塩等の有機スルホン酸塩等があげられ、中でも、塩酸塩、臭化水素酸塩、リン酸塩、酒石酸塩、メタンスルホン酸塩等が好ましく用いられるが、これもまたこれらに限られるものではない。

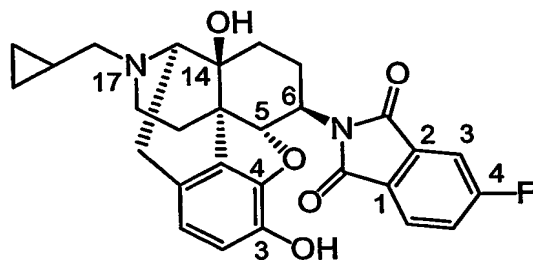
本発明になる一般式(I)の化合物のうち、-X-が環構造の一部になる炭素数2の炭素鎖、Y、Zが-C(=O)-、2個のR⁴が無置換またはひとつ以上のR⁵で置換されたベンゼン縮合環、R⁹が水素、R¹⁰、R¹¹が結合して-O-の化合物である下記一般

式 (I a) の具体例を表 1 に示す。なお、以下の各表中において CPM は Cyclopropylmethyl を意味し、6 位結合は α または β である。



(Ia)

- 5 また一般式 (I a) の化合物のうち、 R^1 がシクロプロピルメチル、 R^2 、 R^3 がヒドロキシ、 R^5 が 4-フルオロであり、6 位の立体が β である化合物 16 を、

16

- 10 N -[17-(シクロプロピルメチル)-4, 5 α -エポキシ-3, 14-ジヒドロキシモルヒナ
ン-6 β -イル]-4-フルオロフタルイミドと命名する。

表 1

R^1	R^2	R^3	R^5
CPM	OH	OH	(無置換)
CPM	OH	OH	3-F
CPM	OH	OH	4-F
CPM	OH	OH	3, 6-F
CPM	OH	OH	4, 5-F
CPM	OH	OH	3, 4, 5, 6-F
CPM	OH	OH	3-Cl
CPM	OH	OH	4-Cl
CPM	OH	OH	3, 6-Cl
CPM	OH	OH	4, 5-Cl

CPM	OH	OH	3-Br
CPM	OH	OH	4-Br
CPM	OH	OH	3, 6-Br
CPM	OH	OH	4, 5-Br
CPM	OH	OH	3-Me
CPM	OH	OH	4-Me
CPM	OH	OH	3, 6-Me
CPM	OH	OH	4, 5-Me
CPM	OH	OH	3-OMe
CPM	OH	OH	4-OMe
CPM	OH	OH	3, 6-OMe
CPM	OH	OH	4, 5-OMe
CPM	OH	OH	3-OH
CPM	OH	OH	4-OH
CPM	OH	OH	3, 6-OH
CPM	OH	OH	4, 5-OH
CPM	OH	OH	3-NO ₂
CPM	OH	OH	4-NO ₂
CPM	OH	OH	3, 6-NO ₂
CPM	OH	OH	4, 5-NO ₂
CPM	OH	OH	3-NH ₂
CPM	OH	OH	4-NH ₂
CPM	OH	OH	3, 6-NH ₂
CPM	OH	OH	4, 5-NH ₂
Allyl	OH	OH	(無置換)
Allyl	OH	OH	3-F
Allyl	OH	OH	4-F
Allyl	OH	OH	3, 6-F
Allyl	OH	OH	4, 5-F
Allyl	OH	OH	3, 4, 5, 6-F
Allyl	OH	OH	3-Cl
Allyl	OH	OH	4-Cl
Allyl	OH	OH	3, 6-Cl
Allyl	OH	OH	4, 5-Cl
Allyl	OH	OH	3-Br

Allyl	OH	OH	4-Br
Allyl	OH	OH	3, 6-Br
Allyl	OH	OH	4, 5-Br
Allyl	OH	OH	3-Me
Allyl	OH	OH	4-Me
Allyl	OH	OH	3, 6-Me
Allyl	OH	OH	4, 5-Me
Allyl	OH	OH	3-OMe
Allyl	OH	OH	4-OMe
Allyl	OH	OH	3, 6-OMe
Allyl	OH	OH	4, 5-OMe
Allyl	OH	OH	3-OH
Allyl	OH	OH	4-OH
Allyl	OH	OH	3, 6-OH
Allyl	OH	OH	4, 5-OH
Allyl	OH	OH	3-NO ₂
Allyl	OH	OH	4-NO ₂
Allyl	OH	OH	3, 6-NO ₂
Allyl	OH	OH	4, 5-NO ₂
Allyl	OH	OH	3-NH ₂
Allyl	OH	OH	4-NH ₂
Allyl	OH	OH	3, 6-NH ₂
Allyl	OH	OH	4, 5-NH ₂
CPM	H	OH	(無置換)
CPM	H	OH	3-F
CPM	H	OH	4-F
CPM	H	OH	3, 6-F
CPM	H	OH	4, 5-F
CPM	H	OH	3, 4, 5, 6-F
CPM	H	OH	3-Cl
CPM	H	OH	4-Cl
CPM	H	OH	3, 6-Cl
CPM	H	OH	4, 5-Cl
CPM	H	OH	3-Br
CPM	H	OH	4-Br

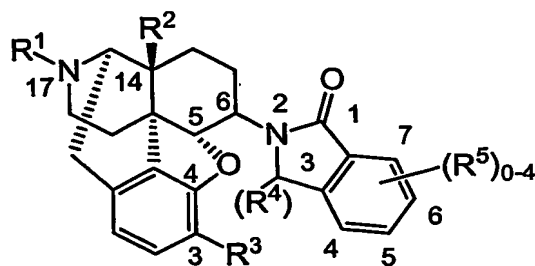
CPM	H	OH	3, 6-Br
CPM	H	OH	4, 5-Br
CPM	H	OH	3-Me
CPM	H	OH	4-Me
CPM	H	OH	3, 6-Me
CPM	H	OH	4, 5-Me
CPM	H	OH	3-OMe
CPM	H	OH	4-OMe
CPM	H	OH	3, 6-OMe
CPM	H	OH	4, 5-OMe
CPM	H	OH	3-OH
CPM	H	OH	4-OH
CPM	H	OH	3, 6-OH
CPM	H	OH	4, 5-OH
CPM	H	OH	3-NO ₂
CPM	H	OH	4-NO ₂
CPM	H	OH	3, 6-NO ₂
CPM	H	OH	4, 5-NO ₂
CPM	H	OH	3-NH ₂
CPM	H	OH	4-NH ₂
CPM	H	OH	3, 6-NH ₂
CPM	H	OH	4, 5-NH ₂
Allyl	H	OH	(無置換)
Allyl	H	OH	3-F
Allyl	H	OH	4-F
Allyl	H	OH	3, 6-F
Allyl	H	OH	4, 5-F
Allyl	H	OH	3, 4, 5, 6-F
Allyl	H	OH	3-Cl
Allyl	H	OH	4-Cl
Allyl	H	OH	3, 6-Cl
Allyl	H	OH	4, 5-Cl
Allyl	H	OH	3-Br
Allyl	H	OH	4-Br
Allyl	H	OH	3, 6-Br

Allyl	H	OH	4, 5-Br
Allyl	H	OH	3-Me
Allyl	H	OH	4-Me
Allyl	H	OH	3, 6-Me
Allyl	H	OH	4, 5-Me
Allyl	H	OH	3-OMe
Allyl	H	OH	4-OMe
Allyl	H	OH	3, 6-OMe
Allyl	H	OH	4, 5-OMe
Allyl	H	OH	3-OH
Allyl	H	OH	4-OH
Allyl	H	OH	3, 6-OH
Allyl	H	OH	4, 5-OH
Allyl	H	OH	3-NO ₂
Allyl	H	OH	4-NO ₂
Allyl	H	OH	3, 6-NO ₂
Allyl	H	OH	4, 5-NO ₂
Allyl	H	OH	3-NH ₂
Allyl	H	OH	4-NH ₂
Allyl	H	OH	3, 6-NH ₂
Allyl	H	OH	4, 5-NH ₂
CPM	OAc	OH	(無置換)
CPM	OAc	OH	3-F
CPM	OAc	OH	4-F
CPM	OAc	OH	3, 6-F
CPM	OAc	OH	4, 5-F
CPM	OAc	OH	3, 4, 5, 6-F
CPM	OAc	OH	3-Cl
CPM	OAc	OH	4-Cl
CPM	OAc	OH	3, 6-Cl
CPM	OAc	OH	4, 5-Cl
CPM	OAc	OH	3-Br
CPM	OAc	OH	4-Br
CPM	OAc	OH	3, 6-Br
CPM	OAc	OH	4, 5-Br

CPM	OAc	OH	3-Me
CPM	OAc	OH	4-Me
CPM	OAc	OH	3, 6-Me
CPM	OAc	OH	4, 5-Me
CPM	OAc	OH	3-OMe
CPM	OAc	OH	4-OMe
CPM	OAc	OH	3, 6-OMe
CPM	OAc	OH	4, 5-OMe
CPM	OAc	OH	3-OH
CPM	OAc	OH	4-OH
CPM	OAc	OH	3, 6-OH
CPM	OAc	OH	4, 5-OH
CPM	OAc	OH	3-NO ₂
CPM	OAc	OH	4-NO ₂
CPM	OAc	OH	3, 6-NO ₂
CPM	OAc	OH	4, 5-NO ₂
CPM	OAc	OH	3-NH ₂
CPM	OAc	OH	4-NH ₂
CPM	OAc	OH	3, 6-NH ₂
CPM	OAc	OH	4, 5-NH ₂
Allyl	OAc	OH	(無置換)
Allyl	OAc	OH	3-F
Allyl	OAc	OH	4-F
Allyl	OAc	OH	3, 6-F
Allyl	OAc	OH	4, 5-F
Allyl	OAc	OH	3, 4, 5, 6-F
Allyl	OAc	OH	3-Cl
Allyl	OAc	OH	4-Cl
Allyl	OAc	OH	3, 6-Cl
Allyl	OAc	OH	4, 5-Cl
Allyl	OAc	OH	3-Br
Allyl	OAc	OH	4-Br
Allyl	OAc	OH	3, 6-Br
Allyl	OAc	OH	4, 5-Br
Allyl	OAc	OH	3-Me

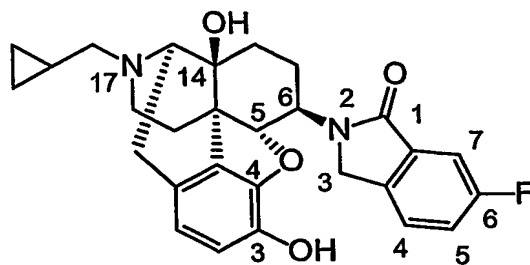
Allyl	OAc	OH	4-Me
Allyl	OAc	OH	3, 6-Me
Allyl	OAc	OH	4, 5-Me
Allyl	OAc	OH	3-OMe
Allyl	OAc	OH	4-OMe
Allyl	OAc	OH	3, 6-OMe
Allyl	OAc	OH	4, 5-OMe
Allyl	OAc	OH	3-OH
Allyl	OAc	OH	4-OH
Allyl	OAc	OH	3, 6-OH
Allyl	OAc	OH	4, 5-OH
Allyl	OAc	OH	3-NO ₂
Allyl	OAc	OH	4-NO ₂
Allyl	OAc	OH	3, 6-NO ₂
Allyl	OAc	OH	4, 5-NO ₂
Allyl	OAc	OH	3-NH ₂
Allyl	OAc	OH	4-NH ₂
Allyl	OAc	OH	3, 6-NH ₂
Allyl	OAc	OH	4, 5-NH ₂

本発明になる一般式 (I) の化合物のうち、-X-が環構造の一部になる炭素数 3 の炭素鎖、Y が $-C(=O)-$ 、Z が原子価結合、2 個の R^4 が無置換またはひとつ以上の R^5 で置換されたベンゼン縮合環、 R^9 が水素、 R^{10} 、 R^{11} が結合して $-O-$ の化合物である下記一般式 (I b) の具体例を表 2 に示す。



(Ib)

また一般式 (I b) の化合物のうち、 R^1 がシクロプロピルメチル、 R^2 、 R^3 がヒドロキシ、縮合ベンゼン環以外に R^4 置換基をもたず、 R^5 が 6-フルオロであり、6 位の立体が β である化合物 82 を、



82

2-[17-(シクロプロピルメチル)-4,5 α -エポキシ-3,14-ジヒドロキシモルヒナン-6 β -イル]-6-フルオロ-2,3-ジヒドロ-イソインドール-1-オンと命名する。

5

表 2

R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵
CPM	OH	OH	—	(無置換)
CPM	OH	OH	—	4-F
CPM	OH	OH	—	5-F
CPM	OH	OH	—	6-F
CPM	OH	OH	—	7-F
CPM	OH	OH	—	5, 6-F
CPM	OH	OH	—	4, 5, 6, 7-F
CPM	OH	OH	—	4-Cl
CPM	OH	OH	—	5-Cl
CPM	OH	OH	—	6-Cl
CPM	OH	OH	—	7-Cl
CPM	OH	OH	—	5, 6-Cl
CPM	OH	OH	—	4-Me
CPM	OH	OH	—	5-Me
CPM	OH	OH	—	6-Me
CPM	OH	OH	—	7-Me
CPM	OH	OH	—	5, 6-Me
CPM	OH	OH	—	4-OMe
CPM	OH	OH	—	5-OMe
CPM	OH	OH	—	6-OMe
CPM	OH	OH	—	7-OMe
CPM	OH	OH	—	5, 6-OMe

Allyl	OH	OH	—	(無置換)
Allyl	OH	OH	—	4-F
Allyl	OH	OH	—	5-F
Allyl	OH	OH	—	6-F
Allyl	OH	OH	—	7-F
Allyl	OH	OH	—	5, 6-F
Allyl	OH	OH	—	4, 5, 6, 7-F
Allyl	OH	OH	—	4-Cl
Allyl	OH	OH	—	5-Cl
Allyl	OH	OH	—	6-Cl
Allyl	OH	OH	—	7-Cl
Allyl	OH	OH	—	5, 6-Cl
Allyl	OH	OH	—	4-Me
Allyl	OH	OH	—	5-Me
Allyl	OH	OH	—	6-Me
Allyl	OH	OH	—	7-Me
Allyl	OH	OH	—	5, 6-Me
Allyl	OH	OH	—	4-OMe
Allyl	OH	OH	—	5-OMe
Allyl	OH	OH	—	6-OMe
Allyl	OH	OH	—	7-OMe
Allyl	OH	OH	—	5, 6-OMe
CPM	H	OH	—	(無置換)
CPM	H	OH	—	4-F
CPM	H	OH	—	5-F
CPM	H	OH	—	6-F
CPM	H	OH	—	7-F
CPM	H	OH	—	5, 6-F
CPM	H	OH	—	4, 5, 6, 7-F
CPM	H	OH	—	4-Cl
CPM	H	OH	—	5-Cl
CPM	H	OH	—	6-Cl
CPM	H	OH	—	7-Cl
CPM	H	OH	—	5, 6-Cl
CPM	H	OH	—	4-Me

CPM	H	OH	—	5-Me
CPM	H	OH	—	6-Me
CPM	H	OH	—	7-Me
CPM	H	OH	—	5, 6-Me
CPM	H	OH	—	4-OMe
CPM	H	OH	—	5-OMe
CPM	H	OH	—	6-OMe
CPM	H	OH	—	7-OMe
CPM	H	OH	—	5, 6-OMe
Allyl	H	OH	—	(無置換)
Allyl	H	OH	—	4-F
Allyl	H	OH	—	5-F
Allyl	H	OH	—	6-F
Allyl	H	OH	—	7-F
Allyl	H	OH	—	5, 6-F
Allyl	H	OH	—	4, 5, 6, 7-F
Allyl	H	OH	—	4-Cl
Allyl	H	OH	—	5-Cl
Allyl	H	OH	—	6-Cl
Allyl	H	OH	—	7-Cl
Allyl	H	OH	—	5, 6-Cl
Allyl	H	OH	—	4-Me
Allyl	H	OH	—	5-Me
Allyl	H	OH	—	6-Me
Allyl	H	OH	—	7-Me
Allyl	H	OH	—	5, 6-Me
Allyl	H	OH	—	4-OMe
Allyl	H	OH	—	5-OMe
Allyl	H	OH	—	6-OMe
Allyl	H	OH	—	7-OMe
Allyl	H	OH	—	5, 6-OMe
CPM	OH	OH	OH	(無置換)
CPM	OH	OH	OH	4-F
CPM	OH	OH	OH	5-F
CPM	OH	OH	OH	6-F

CPM	OH	OH	OH	7-F
CPM	OH	OH	OH	5, 6-F
CPM	OH	OH	OH	4, 5, 6, 7-F
CPM	OH	OH	OH	4-Cl
CPM	OH	OH	OH	5-Cl
CPM	OH	OH	OH	6-Cl
CPM	OH	OH	OH	7-Cl
CPM	OH	OH	OH	5, 6-Cl
CPM	OH	OH	OH	4-Me
CPM	OH	OH	OH	5-Me
CPM	OH	OH	OH	6-Me
CPM	OH	OH	OH	7-Me
CPM	OH	OH	OH	5, 6-Me
CPM	OH	OH	OH	4-OMe
CPM	OH	OH	OH	5-OMe
CPM	OH	OH	OH	6-OMe
CPM	OH	OH	OH	7-OMe
CPM	OH	OH	OH	5, 6-OMe
Allyl	OH	OH	OH	(無置換)
Allyl	OH	OH	OH	4-F
Allyl	OH	OH	OH	5-F
Allyl	OH	OH	OH	6-F
Allyl	OH	OH	OH	7-F
Allyl	OH	OH	OH	5, 6-F
Allyl	OH	OH	OH	4, 5, 6, 7-F
Allyl	OH	OH	OH	4-Cl
Allyl	OH	OH	OH	5-Cl
Allyl	OH	OH	OH	6-Cl
Allyl	OH	OH	OH	7-Cl
Allyl	OH	OH	OH	5, 6-Cl
Allyl	OH	OH	OH	4-Me
Allyl	OH	OH	OH	5-Me
Allyl	OH	OH	OH	6-Me
Allyl	OH	OH	OH	7-Me
Allyl	OH	OH	OH	5, 6-Me

Allyl	OH	OH	OH	4-OMe
Allyl	OH	OH	OH	5-OMe
Allyl	OH	OH	OH	6-OMe
Allyl	OH	OH	OH	7-OMe
Allyl	OH	OH	OH	5, 6-OMe
CPM	H	OH	OH	(無置換)
CPM	H	OH	OH	4-F
CPM	H	OH	OH	5-F
CPM	H	OH	OH	6-F
CPM	H	OH	OH	7-F
CPM	H	OH	OH	5, 6-F
CPM	H	OH	OH	4, 5, 6, 7-F
CPM	H	OH	OH	4-Cl
CPM	H	OH	OH	5-Cl
CPM	H	OH	OH	6-Cl
CPM	H	OH	OH	7-Cl
CPM	H	OH	OH	5, 6-Cl
CPM	H	OH	OH	4-Me
CPM	H	OH	OH	5-Me
CPM	H	OH	OH	6-Me
CPM	H	OH	OH	7-Me
CPM	H	OH	OH	5, 6-Me
CPM	H	OH	OH	4-OMe
CPM	H	OH	OH	5-OMe
CPM	H	OH	OH	6-OMe
CPM	H	OH	OH	7-OMe
CPM	H	OH	OH	5, 6-OMe
Allyl	H	OH	OH	(無置換)
Allyl	H	OH	OH	4-F
Allyl	H	OH	OH	5-F
Allyl	H	OH	OH	6-F
Allyl	H	OH	OH	7-F
Allyl	H	OH	OH	5, 6-F
Allyl	H	OH	OH	4, 5, 6, 7-F
Allyl	H	OH	OH	4-Cl

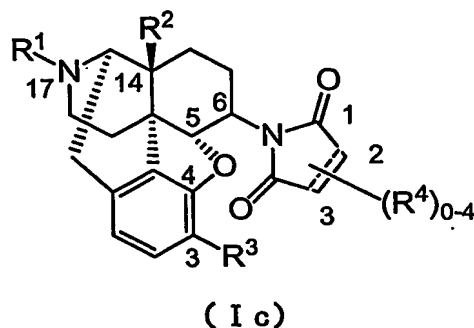
Allyl	H	OH	OH	5-Cl
Allyl	H	OH	OH	6-Cl
Allyl	H	OH	OH	7-Cl
Allyl	H	OH	OH	5, 6-Cl
Allyl	H	OH	OH	4-Me
Allyl	H	OH	OH	5-Me
Allyl	H	OH	OH	6-Me
Allyl	H	OH	OH	7-Me
Allyl	H	OH	OH	5, 6-Me
Allyl	H	OH	OH	4-OMe
Allyl	H	OH	OH	5-OMe
Allyl	H	OH	OH	6-OMe
Allyl	H	OH	OH	7-OMe
Allyl	H	OH	OH	5, 6-OMe
CPM	OH	OH	CH ₂ COOMe	(無置換)
CPM	OH	OH	CH ₂ COOMe	4-F
CPM	OH	OH	CH ₂ COOMe	5-F
CPM	OH	OH	CH ₂ COOMe	6-F
CPM	OH	OH	CH ₂ COOMe	7-F
CPM	OH	OH	CH ₂ COOMe	5, 6-F
CPM	OH	OH	CH ₂ COOMe	4, 5, 6, 7-F
CPM	OH	OH	CH ₂ COOMe	4-Cl
CPM	OH	OH	CH ₂ COOMe	5-Cl
CPM	OH	OH	CH ₂ COOMe	6-Cl
CPM	OH	OH	CH ₂ COOMe	7-Cl
CPM	OH	OH	CH ₂ COOMe	5, 6-Cl
CPM	OH	OH	CH ₂ COOMe	4-Me
CPM	OH	OH	CH ₂ COOMe	5-Me
CPM	OH	OH	CH ₂ COOMe	6-Me
CPM	OH	OH	CH ₂ COOMe	7-Me
CPM	OH	OH	CH ₂ COOMe	5, 6-Me
CPM	OH	OH	CH ₂ COOMe	4-OMe
CPM	OH	OH	CH ₂ COOMe	5-OMe
CPM	OH	OH	CH ₂ COOMe	6-OMe
CPM	OH	OH	CH ₂ COOMe	7-OMe

CPM	OH	OH	CH ₂ COOMe	5, 6-OMe
Allyl	OH	OH	CH ₂ COOMe	(無置換)
Allyl	OH	OH	CH ₂ COOMe	4-F
Allyl	OH	OH	CH ₂ COOMe	5-F
Allyl	OH	OH	CH ₂ COOMe	6-F
Allyl	OH	OH	CH ₂ COOMe	7-F
Allyl	OH	OH	CH ₂ COOMe	5, 6-F
Allyl	OH	OH	CH ₂ COOMe	4, 5, 6, 7-F
Allyl	OH	OH	CH ₂ COOMe	4-Cl
Allyl	OH	OH	CH ₂ COOMe	5-Cl
Allyl	OH	OH	CH ₂ COOMe	6-Cl
Allyl	OH	OH	CH ₂ COOMe	7-Cl
Allyl	OH	OH	CH ₂ COOMe	5, 6-Cl
Allyl	OH	OH	CH ₂ COOMe	4-Me
Allyl	OH	OH	CH ₂ COOMe	5-Me
Allyl	OH	OH	CH ₂ COOMe	6-Me
Allyl	OH	OH	CH ₂ COOMe	7-Me
Allyl	OH	OH	CH ₂ COOMe	5, 6-Me
Allyl	OH	OH	CH ₂ COOMe	4-OMe
Allyl	OH	OH	CH ₂ COOMe	5-OMe
Allyl	OH	OH	CH ₂ COOMe	6-OMe
Allyl	OH	OH	CH ₂ COOMe	7-OMe
Allyl	OH	OH	CH ₂ COOMe	5, 6-OMe
CPM	H	OH	CH ₂ COOMe	(無置換)
CPM	H	OH	CH ₂ COOMe	4-F
CPM	H	OH	CH ₂ COOMe	5-F
CPM	H	OH	CH ₂ COOMe	6-F
CPM	H	OH	CH ₂ COOMe	7-F
CPM	H	OH	CH ₂ COOMe	5, 6-F
CPM	H	OH	CH ₂ COOMe	4, 5, 6, 7-F
CPM	H	OH	CH ₂ COOMe	4-Cl
CPM	H	OH	CH ₂ COOMe	5-Cl
CPM	H	OH	CH ₂ COOMe	6-Cl
CPM	H	OH	CH ₂ COOMe	7-Cl
CPM	H	OH	CH ₂ COOMe	5, 6-Cl

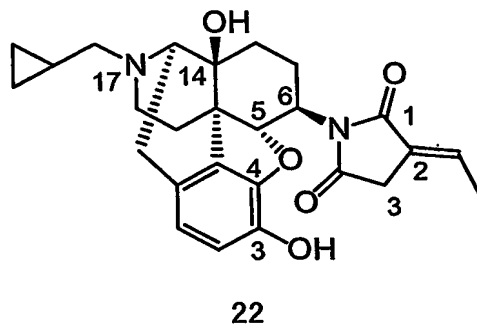
CPM	H	OH	CH ₂ COOMe	4-Me
CPM	H	OH	CH ₂ COOMe	5-Me
CPM	H	OH	CH ₂ COOMe	6-Me
CPM	H	OH	CH ₂ COOMe	7-Me
CPM	H	OH	CH ₂ COOMe	5, 6-Me
CPM	H	OH	CH ₂ COOMe	4-OMe
CPM	H	OH	CH ₂ COOMe	5-OMe
CPM	H	OH	CH ₂ COOMe	6-OMe
CPM	H	OH	CH ₂ COOMe	7-OMe
CPM	H	OH	CH ₂ COOMe	5, 6-OMe
Allyl	H	OH	CH ₂ COOMe	(無置換)
Allyl	H	OH	CH ₂ COOMe	4-F
Allyl	H	OH	CH ₂ COOMe	5-F
Allyl	H	OH	CH ₂ COOMe	6-F
Allyl	H	OH	CH ₂ COOMe	7-F
Allyl	H	OH	CH ₂ COOMe	5, 6-F
Allyl	H	OH	CH ₂ COOMe	4, 5, 6, 7-F
Allyl	H	OH	CH ₂ COOMe	4-Cl
Allyl	H	OH	CH ₂ COOMe	5-Cl
Allyl	H	OH	CH ₂ COOMe	6-Cl
Allyl	H	OH	CH ₂ COOMe	7-Cl
Allyl	H	OH	CH ₂ COOMe	5, 6-Cl
Allyl	H	OH	CH ₂ COOMe	4-Me
Allyl	H	OH	CH ₂ COOMe	5-Me
Allyl	H	OH	CH ₂ COOMe	6-Me
Allyl	H	OH	CH ₂ COOMe	7-Me
Allyl	H	OH	CH ₂ COOMe	5, 6-Me
Allyl	H	OH	CH ₂ COOMe	4-OMe
Allyl	H	OH	CH ₂ COOMe	5-OMe
Allyl	H	OH	CH ₂ COOMe	6-OMe
Allyl	H	OH	CH ₂ COOMe	7-OMe
Allyl	H	OH	CH ₂ COOMe	5, 6-OMe

本発明になる一般式 (I) の化合物のうち、-X-が環構造の一部になる炭素数 2 の炭素鎖 (単結合または不飽和結合)、Y、Z が -C(=O)-、R⁹ が水素、R¹⁰、R¹¹ が

結合して-O-の化合物である下記一般式 (I c) の具体例を表 3 に示す。



また一般式 (I c) の化合物のうち、 R^1 がシクロプロピルメチル、 R^2 、 R^3 がヒ
5 ドロキシ、 R^4 が2-エチリデンであり、6位の立体が β である化合物22を、



N-[17-(シクロプロピルメチル)-4,5 α -エポキシ-3,14-ジヒドロキシモルヒナン-
6 β -イル]-2-エチリデン-コハク酸イミドと命名する。

10

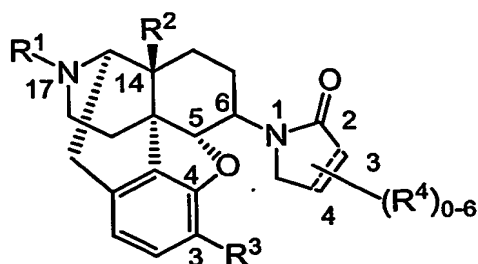
表 3

R^1	R^2	R^3	2-3結合	R^4
CPM	OH	OH	単結合	(無置換)
CPM	OH	OH	単結合	2-methylene
CPM	OH	OH	単結合	2-ethylidene
CPM	OH	OH	単結合	2-propylidene
CPM	OH	OH	単結合	2-butylidene
CPM	OH	OH	単結合	2-cyclohexylmethylene
CPM	OH	OH	単結合	2-Benzylidene
CPM	OH	OH	単結合	2-phenethylidene
CPM	OH	OH	単結合	2-metyl
CPM	OH	OH	単結合	2-ethyl
CPM	OH	OH	単結合	2-propyl

CPM	OH	OH	単結合	2-butyl
CPM	OH	OH	単結合	2-cyclohexylmethyl
CPM	OH	OH	単結合	2-benzyl
CPM	OH	OH	単結合	2-(4-methyl-benzyl)
CPM	OH	OH	単結合	2-(4-fluoro-benzyl)
CPM	OH	OH	単結合	2-(4-Chloro-benzyl)
CPM	OH	OH	単結合	2-(4-trifluoromethoxy-benzyl)
CPM	OH	OH	単結合	2-phenetyl
CPM	OH	OH	単結合	2-phenoxy
CPM	OH	OH	単結合	2-(4-methyl-phenoxy)
CPM	OH	OH	単結合	2-(4-fluoro-phenoxy)
CPM	OH	OH	単結合	2-(4-chloro-phenoxy)
CPM	OH	OH	単結合	Cyclopropano
CPM	OH	OH	単結合	Cyclopentano
CPM	OH	OH	単結合	Cyclohexano
CPM	OH	OH	単結合	Cyclohexeno
CPM	OH	OH	単結合	2-Ph
CPM	OH	OH	単結合	2, 3-Ph
CPM	OH	OH	2 重結合	(無置換)
CPM	OH	OH	2 重結合	2-Ph
CPM	OH	OH	2 重結合	2, 3-Ph
CPM	OH	OH	2 重結合	Cyclohexeno
CPM	OH	OH	2 重結合	Pyrido
Allyl	OH	OH	単結合	(無置換)
Allyl	OH	OH	単結合	2-methylene
Allyl	OH	OH	単結合	2-ethylidene
Allyl	OH	OH	単結合	2-propylidene
Allyl	OH	OH	単結合	2-butylidene
Allyl	OH	OH	単結合	2-cyclohexylmethylene
Allyl	OH	OH	単結合	2-Benzylidene
Allyl	OH	OH	単結合	2-phenethylidene
Allyl	OH	OH	単結合	2-metyl
Allyl	OH	OH	単結合	2-ethyl
Allyl	OH	OH	単結合	2-propyl
Allyl	OH	OH	単結合	2-butyl

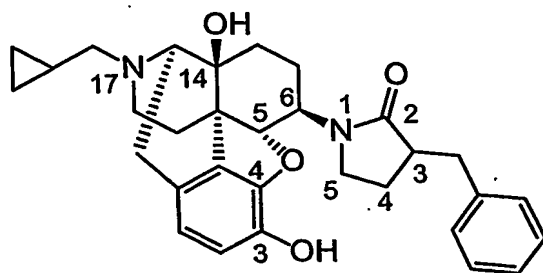
Allyl	OH	OH	単結合	2-cyclohexylmethyl
Allyl	OH	OH	単結合	2-benzyl
Allyl	OH	OH	単結合	2-(4-methyl-benzyl)
Allyl	OH	OH	単結合	2-(4-fluoro-benzyl)
Allyl	OH	OH	単結合	2-(4-Chloro-benzyl)
Allyl	OH	OH	単結合	2-(4-trifluoromethoxy-benzyl)
Allyl	OH	OH	単結合	2-phenetyl
Allyl	OH	OH	単結合	2-phenoxy
Allyl	OH	OH	単結合	2-(4-methyl-phenoxy)
Allyl	OH	OH	単結合	2-(4-fluoro-phenoxy)
Allyl	OH	OH	単結合	2-(4-chloro-phenoxy)
Allyl	OH	OH	単結合	Cyclopropano
Allyl	OH	OH	単結合	Cyclopentano
Allyl	OH	OH	単結合	Cyclohexano
Allyl	OH	OH	単結合	Cyclohexeno
Allyl	OH	OH	単結合	2-Ph
Allyl	OH	OH	単結合	2, 3-Ph
Allyl	OH	OH	2重結合	(無置換)
Allyl	OH	OH	2重結合	2-Ph
Allyl	OH	OH	2重結合	2, 3-Ph
Allyl	OH	OH	2重結合	Cyclohexeno
Allyl	OH	OH	2重結合	Pyridino

本発明になる一般式 (I) の化合物のうち、-X-が環構造の一部になる炭素数 3 の炭素鎖、Y が $-C(=O)-$ 、Z が原子価結合、 R^9 が水素、 R^{10} 、 R^{11} が結合して-O-の化合物である下記一般式 (I d) の具体例を表 4 に示す。



(I d)

また一般式 (I d) の化合物のうち、 R^1 がシクロプロピルメチル、 R^2 、 R^3 がヒドロキシ、 R^4 が 3-ベンジルであり、6 位の立体が β である化合物 47 を、



47

3-ベンジル-1-[17-(シクロプロピルメチル)-4,5 α -エポキシ-3,14-ジヒドロキシモルヒナン-6 β -イル]-ピロリジン-2-オンと命名する。

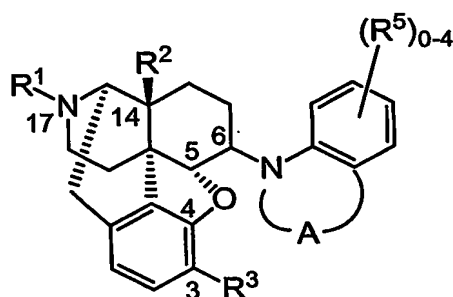
5 表 4

R ¹	R ²	R ³	3-4結合	R ⁴
CPM	OH	OH	単結合	(無置換)
CPM	OH	OH	単結合	3-methylene
CPM	OH	OH	単結合	3-ethylidene
CPM	OH	OH	単結合	3-propylidene
CPM	OH	OH	単結合	3-butylidene
CPM	OH	OH	単結合	3-cyclohexylmethylene
CPM	OH	OH	単結合	3-Benzylidene
CPM	OH	OH	単結合	3-phenethylidene
CPM	OH	OH	単結合	3-metyl
CPM	OH	OH	単結合	3-ethyl
CPM	OH	OH	単結合	3-propyl
CPM	OH	OH	単結合	3-butyl
CPM	OH	OH	単結合	3-cyclohexylmethyl
CPM	OH	OH	単結合	3-benzyl
CPM	OH	OH	単結合	3-(4-methyl-benzyl)
CPM	OH	OH	単結合	3-(4-fluoro-benzyl)
CPM	OH	OH	単結合	3-(4-Chloro-benzyl)
CPM	OH	OH	単結合	3-(4-trifluoromethoxy-benzyl)
CPM	OH	OH	単結合	3-phenetyl
CPM	OH	OH	単結合	3-phenoxy
CPM	OH	OH	単結合	3-(4-methyl-phenoxy)
CPM	OH	OH	単結合	3-(4-fluoro-phenoxy)
CPM	OH	OH	単結合	3-(4-chloro-phenoxy)

CPM	OH	OH	単結合	Cyclopropano
CPM	OH	OH	単結合	Cyclopentano
CPM	OH	OH	単結合	Cyclohexano
CPM	OH	OH	単結合	Cyclohexeno
CPM	OH	OH	単結合	3-Ph
CPM	OH	OH	単結合	3, 4-Ph
CPM	OH	OH	2重結合	(無置換)
CPM	OH	OH	2重結合	3-Ph
CPM	OH	OH	2重結合	3, 4-Ph
CPM	OH	OH	2重結合	Cyclohexeno
CPM	OH	OH	2重結合	Pyrido
Allyl	OH	OH	単結合	(無置換)
Allyl	OH	OH	単結合	3-methylene
Allyl	OH	OH	単結合	3-ethylidene
Allyl	OH	OH	単結合	3-propylidene
Allyl	OH	OH	単結合	3-butylidene
Allyl	OH	OH	単結合	3-cyclohexylmethylene
Allyl	OH	OH	単結合	3-Benzylidene
Allyl	OH	OH	単結合	3-phenethylidene
Allyl	OH	OH	単結合	3-metyl
Allyl	OH	OH	単結合	3-ethyl
Allyl	OH	OH	単結合	3-propyl
Allyl	OH	OH	単結合	3-butyl
Allyl	OH	OH	単結合	3-cyclohexylmethyl
Allyl	OH	OH	単結合	3-benzyl
Allyl	OH	OH	単結合	3-(4-methyl-benzyl)
Allyl	OH	OH	単結合	3-(4-fluoro-benzyl)
Allyl	OH	OH	単結合	3-(4-Chloro-benzyl)
Allyl	OH	OH	単結合	3-(4-trifluoromethoxy-benzyl)
Allyl	OH	OH	単結合	3-phenetyl
Allyl	OH	OH	単結合	3-phenoxy
Allyl	OH	OH	単結合	3-(4-methyl-phenoxy)
Allyl	OH	OH	単結合	3-(4-fluoro-phenoxy)
Allyl	OH	OH	単結合	3-(4-chloro-phenoxy)
Allyl	OH	OH	単結合	Cyclopropano

Allyl	OH	OH	単結合	Cyclopentano
Allyl	OH	OH	単結合	Cyclohexano
Allyl	OH	OH	単結合	Cyclohexeno
Allyl	OH	OH	単結合	3-Ph
Allyl	OH	OH	単結合	3, 4-Ph
Allyl	OH	OH	2重結合	(無置換)
Allyl	OH	OH	2重結合	3-Ph
Allyl	OH	OH	2重結合	3, 4-Ph
Allyl	OH	OH	2重結合	Cyclohexeno
Allyl	OH	OH	2重結合	Pyrido

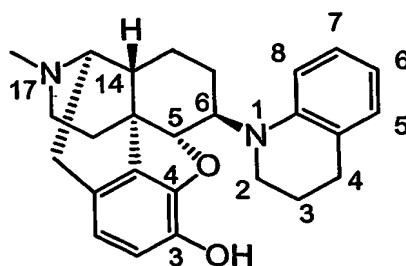
本発明になる一般式 (I) の化合物のうち、 $-X(R^4)_{k-2}-$ が $-A-$ 、 Y 、 Z が原子価結合、2個の R^4 が無置換またはひとつ以上の R^5 で置換されたベンゼン縮合環、 R^9 が水素、 R^{10} 、 R^{11} が結合して $-O-$ である一般式 (I e) の具体例を表5に示す。



(Ie)

5

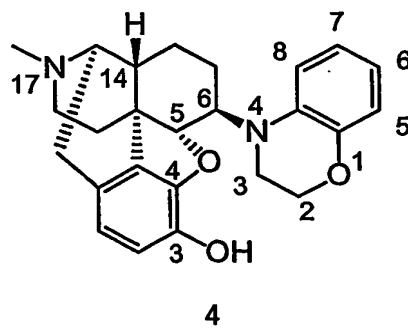
また一般式 (I e) の化合物のうち、 R^1 がメチル、 R^2 が水素、 R^3 がヒドロキシ、 $-A-$ が $-(CH_2)_3-$ である化合物 1 を、

1

10 4,5 α -エポキシ-6 β -テトラヒドロキノリノ-17-メチル-モルヒナン-3-オールと命名する。

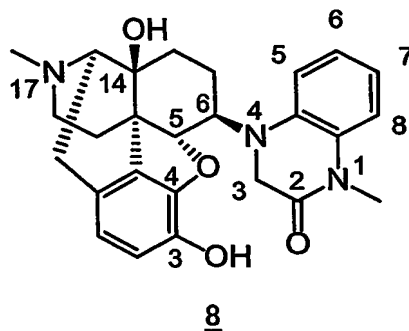
一般式 (I e) の化合物のうち、 R^1 がメチル、 R^2 が水素、 R^3 がヒドロキシ、 $-A-$

が $-(CH_2)_2-O-$ である化合物 4を、



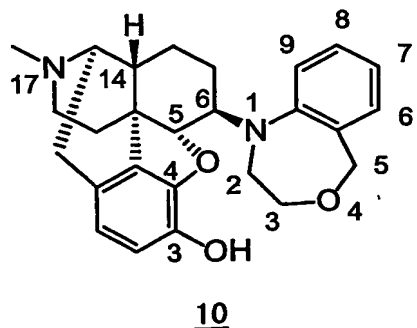
4,5 α -エポキシ-6 β -(3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[1,4]オキサジノ)-17-メチル-モルヒナン-3-オールと命名する。

一般式 (I e) の化合物のうち、 R^1 がメチル、 R^2 、 R^3 がヒドロキシ、 $-A-$ が $-(CH_2)_2-CO-NMe-$ である化合物 8を、



10 4-[4,5 α -エポキシ-3,14-ジヒドロキシ 17-メチルモルヒナン-6 β -イル]-1-メチル-3,4-ジヒドロ-1H-キノキサリン-2-オンと命名する。

一般式 (I e) の化合物のうち、 R^1 がメチル、 R^2 が水素、 R^3 がヒドロキシ、 $-A-$ が $-(CH_2)_2-O-CH_2-$ である化合物 10を、



4,5 α -エポキシ-6 β -(1,2,3,5-テトラヒドロ-ベンゾ[e][1,4]オキサゼピノ)-17-メチル-モルヒナン-3-オールと命名する。

表 5

R ¹	R ²	R ³	-A-	R ⁵
Me	H	OH	-(CH ₂) ₂ -	(無置換)
Me	H	OH	-(CH ₂) ₂ -	4-F
Me	H	OH	-(CH ₂) ₂ -	5-F
Me	H	OH	-(CH ₂) ₂ -	6-F
Me	H	OH	-(CH ₂) ₂ -	7-F
Me	H	OH	-(CH ₂) ₂ -	4-Cl
Me	H	OH	-(CH ₂) ₂ -	5-Cl
Me	H	OH	-(CH ₂) ₂ -	6-Cl
Me	H	OH	-(CH ₂) ₂ -	7-Cl
Me	H	OH	-(CH ₂) ₂ -	4-Me
Me	H	OH	-(CH ₂) ₂ -	5-Me
Me	H	OH	-(CH ₂) ₂ -	6-Me
Me	H	OH	-(CH ₂) ₂ -	7-Me
Me	H	OH	-(CH ₂) ₂ -	4-OMe
Me	H	OH	-(CH ₂) ₂ -	5-OMe
Me	H	OH	-(CH ₂) ₂ -	6-OMe
Me	H	OH	-(CH ₂) ₂ -	7-OMe
phenethyl	H	OH	-(CH ₂) ₂ -	(無置換)
phenethyl	H	OH	-(CH ₂) ₂ -	4-F
phenethyl	H	OH	-(CH ₂) ₂ -	5-F
phenethyl	H	OH	-(CH ₂) ₂ -	6-F
phenethyl	H	OH	-(CH ₂) ₂ -	7-F
phenethyl	H	OH	-(CH ₂) ₂ -	4-Cl
phenethyl	H	OH	-(CH ₂) ₂ -	5-Cl
phenethyl	H	OH	-(CH ₂) ₂ -	6-Cl
phenethyl	H	OH	-(CH ₂) ₂ -	7-Cl
phenethyl	H	OH	-(CH ₂) ₂ -	4-Me
phenethyl	H	OH	-(CH ₂) ₂ -	5-Me
phenethyl	H	OH	-(CH ₂) ₂ -	6-Me
phenethyl	H	OH	-(CH ₂) ₂ -	7-Me
phenethyl	H	OH	-(CH ₂) ₂ -	4-OMe
phenethyl	H	OH	-(CH ₂) ₂ -	5-OMe
phenethyl	H	OH	-(CH ₂) ₂ -	6-OMe

phenethyl	H	OH	$-(CH_2)_2-$	7-OMe
Me	OH	OH	$-(CH_2)_2-$	(無置換)
Me	OH	OH	$-(CH_2)_2-$	4-F
Me	OH	OH	$-(CH_2)_2-$	5-F
Me	OH	OH	$-(CH_2)_2-$	6-F
Me	OH	OH	$-(CH_2)_2-$	7-F
Me	OH	OH	$-(CH_2)_2-$	4-Cl
Me	OH	OH	$-(CH_2)_2-$	5-Cl
Me	OH	OH	$-(CH_2)_2-$	6-Cl
Me	OH	OH	$-(CH_2)_2-$	7-Cl
Me	OH	OH	$-(CH_2)_2-$	4-Me
Me	OH	OH	$-(CH_2)_2-$	5-Me
Me	OH	OH	$-(CH_2)_2-$	6-Me
Me	OH	OH	$-(CH_2)_2-$	7-Me
Me	OH	OH	$-(CH_2)_2-$	4-OMe
Me	OH	OH	$-(CH_2)_2-$	5-OMe
Me	OH	OH	$-(CH_2)_2-$	6-OMe
Me	OH	OH	$-(CH_2)_2-$	7-OMe
phenethyl	OH	OH	$-(CH_2)_2-$	(無置換)
phenethyl	OH	OH	$-(CH_2)_2-$	4-F
phenethyl	OH	OH	$-(CH_2)_2-$	5-F
phenethyl	OH	OH	$-(CH_2)_2-$	6-F
phenethyl	OH	OH	$-(CH_2)_2-$	7-F
phenethyl	OH	OH	$-(CH_2)_2-$	4-Cl
phenethyl	OH	OH	$-(CH_2)_2-$	5-Cl
phenethyl	OH	OH	$-(CH_2)_2-$	6-Cl
phenethyl	OH	OH	$-(CH_2)_2-$	7-Cl
phenethyl	OH	OH	$-(CH_2)_2-$	4-Me
phenethyl	OH	OH	$-(CH_2)_2-$	5-Me
phenethyl	OH	OH	$-(CH_2)_2-$	6-Me
phenethyl	OH	OH	$-(CH_2)_2-$	7-Me
phenethyl	OH	OH	$-(CH_2)_2-$	4-OMe
phenethyl	OH	OH	$-(CH_2)_2-$	5-OMe
phenethyl	OH	OH	$-(CH_2)_2-$	6-OMe
phenethyl	OH	OH	$-(CH_2)_2-$	7-OMe

Me	H	OH	$-(CH_2)_3-$	(無置換)
Me	H	OH	$-(CH_2)_3-$	5-F
Me	H	OH	$-(CH_2)_3-$	6-F
Me	H	OH	$-(CH_2)_3-$	7-F
Me	H	OH	$-(CH_2)_3-$	8-F
Me	H	OH	$-(CH_2)_3-$	5-Cl
Me	H	OH	$-(CH_2)_3-$	6-Cl
Me	H	OH	$-(CH_2)_3-$	7-Cl
Me	H	OH	$-(CH_2)_3-$	8-Cl
Me	H	OH	$-(CH_2)_3-$	5-Me
Me	H	OH	$-(CH_2)_3-$	6-Me
Me	H	OH	$-(CH_2)_3-$	7-Me
Me	H	OH	$-(CH_2)_3-$	8-Me
Me	H	OH	$-(CH_2)_3-$	5-OMe
Me	H	OH	$-(CH_2)_3-$	6-OMe
Me	H	OH	$-(CH_2)_3-$	7-OMe
Me	H	OH	$-(CH_2)_3-$	8-OMe
phenethyl	H	OH	$-(CH_2)_3-$	(無置換)
phenethyl	H	OH	$-(CH_2)_3-$	5-F
phenethyl	H	OH	$-(CH_2)_3-$	6-F
phenethyl	H	OH	$-(CH_2)_3-$	7-F
phenethyl	H	OH	$-(CH_2)_3-$	8-F
phenethyl	H	OH	$-(CH_2)_3-$	5-Cl
phenethyl	H	OH	$-(CH_2)_3-$	6-Cl
phenethyl	H	OH	$-(CH_2)_3-$	7-Cl
phenethyl	H	OH	$-(CH_2)_3-$	8-Cl
phenethyl	H	OH	$-(CH_2)_3-$	5-Me
phenethyl	H	OH	$-(CH_2)_3-$	6-Me
phenethyl	H	OH	$-(CH_2)_3-$	7-Me
phenethyl	H	OH	$-(CH_2)_3-$	8-Me
phenethyl	H	OH	$-(CH_2)_3-$	5-OMe
phenethyl	H	OH	$-(CH_2)_3-$	6-OMe
phenethyl	H	OH	$-(CH_2)_3-$	7-OMe
phenethyl	H	OH	$-(CH_2)_3-$	8-OMe
Me	OH	OH	$-(CH_2)_3-$	(無置換)

Me	OH	OH	$-(CH_2)_3-$	5-F
Me	OH	OH	$-(CH_2)_3-$	6-F
Me	OH	OH	$-(CH_2)_3-$	7-F
Me	OH	OH	$-(CH_2)_3-$	8-F
Me	OH	OH	$-(CH_2)_3-$	5-Cl
Me	OH	OH	$-(CH_2)_3-$	6-Cl
Me	OH	OH	$-(CH_2)_3-$	7-Cl
Me	OH	OH	$-(CH_2)_3-$	8-Cl
Me	OH	OH	$-(CH_2)_3-$	5-Me
Me	OH	OH	$-(CH_2)_3-$	6-Me
Me	OH	OH	$-(CH_2)_3-$	7-Me
Me	OH	OH	$-(CH_2)_3-$	8-Me
Me	OH	OH	$-(CH_2)_3-$	5-OMe
Me	OH	OH	$-(CH_2)_3-$	6-OMe
Me	OH	OH	$-(CH_2)_3-$	7-OMe
Me	OH	OH	$-(CH_2)_3-$	8-OMe
phenethyl	OH	OH	$-(CH_2)_3-$	(無置換)
phenethyl	OH	OH	$-(CH_2)_3-$	5-F
phenethyl	OH	OH	$-(CH_2)_3-$	6-F
phenethyl	OH	OH	$-(CH_2)_3-$	7-F
phenethyl	OH	OH	$-(CH_2)_3-$	8-F
phenethyl	OH	OH	$-(CH_2)_3-$	5-Cl
phenethyl	OH	OH	$-(CH_2)_3-$	6-Cl
phenethyl	OH	OH	$-(CH_2)_3-$	7-Cl
phenethyl	OH	OH	$-(CH_2)_3-$	8-Cl
phenethyl	OH	OH	$-(CH_2)_3-$	5-Me
phenethyl	OH	OH	$-(CH_2)_3-$	6-Me
phenethyl	OH	OH	$-(CH_2)_3-$	7-Me
phenethyl	OH	OH	$-(CH_2)_3-$	8-Me
phenethyl	OH	OH	$-(CH_2)_3-$	5-OMe
phenethyl	OH	OH	$-(CH_2)_3-$	6-OMe
phenethyl	OH	OH	$-(CH_2)_3-$	7-OMe
phenethyl	OH	OH	$-(CH_2)_3-$	8-OMe
Me	H	OH	$-(CH_2)_4-$	(無置換)
Me	H	OH	$-(CH_2)_4-$	6-F

Me	H	OH	$-(CH_2)_4-$	7-F
Me	H	OH	$-(CH_2)_4-$	8-F
Me	H	OH	$-(CH_2)_4-$	9-F
Me	H	OH	$-(CH_2)_4-$	6-Cl
Me	H	OH	$-(CH_2)_4-$	7-Cl
Me	H	OH	$-(CH_2)_4-$	8-Cl
Me	H	OH	$-(CH_2)_4-$	9-Cl
Me	H	OH	$-(CH_2)_4-$	6-Me
Me	H	OH	$-(CH_2)_4-$	7-Me
Me	H	OH	$-(CH_2)_4-$	8-Me
Me	H	OH	$-(CH_2)_4-$	9-Me
Me	H	OH	$-(CH_2)_4-$	6-OMe
Me	H	OH	$-(CH_2)_4-$	7-OMe
Me	H	OH	$-(CH_2)_4-$	8-OMe
Me	H	OH	$-(CH_2)_4-$	9-OMe
phenethyl	H	OH	$-(CH_2)_4-$	(無置換)
phenethyl	H	OH	$-(CH_2)_4-$	6-F
phenethyl	H	OH	$-(CH_2)_4-$	7-F
phenethyl	H	OH	$-(CH_2)_4-$	8-F
phenethyl	H	OH	$-(CH_2)_4-$	9-F
phenethyl	H	OH	$-(CH_2)_4-$	6-Cl
phenethyl	H	OH	$-(CH_2)_4-$	7-Cl
phenethyl	H	OH	$-(CH_2)_4-$	8-Cl
phenethyl	H	OH	$-(CH_2)_4-$	9-Cl
phenethyl	H	OH	$-(CH_2)_4-$	6-Me
phenethyl	H	OH	$-(CH_2)_4-$	7-Me
phenethyl	H	OH	$-(CH_2)_4-$	8-Me
phenethyl	H	OH	$-(CH_2)_4-$	9-Me
phenethyl	H	OH	$-(CH_2)_4-$	6-OMe
phenethyl	H	OH	$-(CH_2)_4-$	7-OMe
phenethyl	H	OH	$-(CH_2)_4-$	8-OMe
phenethyl	H	OH	$-(CH_2)_4-$	9-OMe
Me	OH	OH	$-(CH_2)_4-$	(無置換)
Me	OH	OH	$-(CH_2)_4-$	6-F
Me	OH	OH	$-(CH_2)_4-$	7-F

Me	OH	OH	$-(CH_2)_4-$	8-F
Me	OH	OH	$-(CH_2)_4-$	9-F
Me	OH	OH	$-(CH_2)_4-$	6-Cl
Me	OH	OH	$-(CH_2)_4-$	7-Cl
Me	OH	OH	$-(CH_2)_4-$	8-Cl
Me	OH	OH	$-(CH_2)_4-$	9-Cl
Me	OH	OH	$-(CH_2)_4-$	6-Me
Me	OH	OH	$-(CH_2)_4-$	7-Me
Me	OH	OH	$-(CH_2)_4-$	8-Me
Me	OH	OH	$-(CH_2)_4-$	9-Me
Me	OH	OH	$-(CH_2)_4-$	6-OMe
Me	OH	OH	$-(CH_2)_4-$	7-OMe
Me	OH	OH	$-(CH_2)_4-$	8-OMe
Me	OH	OH	$-(CH_2)_4-$	9-OMe
phenethyl	OH	OH	$-(CH_2)_4-$	(無置換)
phenethyl	OH	OH	$-(CH_2)_4-$	6-F
phenethyl	OH	OH	$-(CH_2)_4-$	7-F
phenethyl	OH	OH	$-(CH_2)_4-$	8-F
phenethyl	OH	OH	$-(CH_2)_4-$	9-F
phenethyl	OH	OH	$-(CH_2)_4-$	6-Cl
phenethyl	OH	OH	$-(CH_2)_4-$	7-Cl
phenethyl	OH	OH	$-(CH_2)_4-$	8-Cl
phenethyl	OH	OH	$-(CH_2)_4-$	9-Cl
phenethyl	OH	OH	$-(CH_2)_4-$	6-Me
phenethyl	OH	OH	$-(CH_2)_4-$	7-Me
phenethyl	OH	OH	$-(CH_2)_4-$	8-Me
phenethyl	OH	OH	$-(CH_2)_4-$	9-Me
phenethyl	OH	OH	$-(CH_2)_4-$	6-OMe
phenethyl	OH	OH	$-(CH_2)_4-$	7-OMe
phenethyl	OH	OH	$-(CH_2)_4-$	8-OMe
phenethyl	OH	OH	$-(CH_2)_4-$	9-OMe
Me	H	OH	$-(CH_2)_2-O-$	(無置換)
Me	H	OH	$-(CH_2)_2-O-$	5-F
Me	H	OH	$-(CH_2)_2-O-$	6-F
Me	H	OH	$-(CH_2)_2-O-$	7-F

Me	H	OH	$-(CH_2)_2-O-$	8-F
Me	H	OH	$-(CH_2)_2-O-$	5-Cl
Me	H	OH	$-(CH_2)_2-O-$	6-Cl
Me	H	OH	$-(CH_2)_2-O-$	7-Cl
Me	H	OH	$-(CH_2)_2-O-$	8-Cl
Me	H	OH	$-(CH_2)_2-O-$	5-Me
Me	H	OH	$-(CH_2)_2-O-$	6-Me
Me	H	OH	$-(CH_2)_2-O-$	7-Me
Me	H	OH	$-(CH_2)_2-O-$	8-Me
Me	H	OH	$-(CH_2)_2-O-$	5-OMe
Me	H	OH	$-(CH_2)_2-O-$	6-OMe
Me	H	OH	$-(CH_2)_2-O-$	7-OMe
Me	H	OH	$-(CH_2)_2-O-$	8-OMe
phenethyl	H	OH	$-(CH_2)_2-O-$	(無置換)
phenethyl	H	OH	$-(CH_2)_2-O-$	5-F
phenethyl	H	OH	$-(CH_2)_2-O-$	6-F
phenethyl	H	OH	$-(CH_2)_2-O-$	7-F
phenethyl	H	OH	$-(CH_2)_2-O-$	8-F
phenethyl	H	OH	$-(CH_2)_2-O-$	5-Cl
phenethyl	H	OH	$-(CH_2)_2-O-$	6-Cl
phenethyl	H	OH	$-(CH_2)_2-O-$	7-Cl
phenethyl	H	OH	$-(CH_2)_2-O-$	8-Cl
phenethyl	H	OH	$-(CH_2)_2-O-$	5-Me
phenethyl	H	OH	$-(CH_2)_2-O-$	6-Me
phenethyl	H	OH	$-(CH_2)_2-O-$	7-Me
phenethyl	H	OH	$-(CH_2)_2-O-$	8-Me
phenethyl	H	OH	$-(CH_2)_2-O-$	5-OMe
phenethyl	H	OH	$-(CH_2)_2-O-$	6-OMe
phenethyl	H	OH	$-(CH_2)_2-O-$	7-OMe
phenethyl	H	OH	$-(CH_2)_2-O-$	8-OMe
Me	OH	OH	$-(CH_2)_2-O-$	(無置換)
Me	OH	OH	$-(CH_2)_2-O-$	5-F
Me	OH	OH	$-(CH_2)_2-O-$	6-F
Me	OH	OH	$-(CH_2)_2-O-$	7-F
Me	OH	OH	$-(CH_2)_2-O-$	8-F

Me	OH	OH	$-(CH_2)_2-O-$	5-Cl
Me	OH	OH	$-(CH_2)_2-O-$	6-Cl
Me	OH	OH	$-(CH_2)_2-O-$	7-Cl
Me	OH	OH	$-(CH_2)_2-O-$	8-Cl
Me	OH	OH	$-(CH_2)_2-O-$	5-Me
Me	OH	OH	$-(CH_2)_2-O-$	6-Me
Me	OH	OH	$-(CH_2)_2-O-$	7-Me
Me	OH	OH	$-(CH_2)_2-O-$	8-Me
Me	OH	OH	$-(CH_2)_2-O-$	5-OMe
Me	OH	OH	$-(CH_2)_2-O-$	6-OMe
Me	OH	OH	$-(CH_2)_2-O-$	7-OMe
Me	OH	OH	$-(CH_2)_2-O-$	8-OMe
phenethyl	OH	OH	$-(CH_2)_2-O-$	(無置換)
phenethyl	OH	OH	$-(CH_2)_2-O-$	5-F
phenethyl	OH	OH	$-(CH_2)_2-O-$	6-F
phenethyl	OH	OH	$-(CH_2)_2-O-$	7-F
phenethyl	OH	OH	$-(CH_2)_2-O-$	8-F
phenethyl	OH	OH	$-(CH_2)_2-O-$	5-Cl
phenethyl	OH	OH	$-(CH_2)_2-O-$	6-Cl
phenethyl	OH	OH	$-(CH_2)_2-O-$	7-Cl
phenethyl	OH	OH	$-(CH_2)_2-O-$	8-Cl
phenethyl	OH	OH	$-(CH_2)_2-O-$	5-Me
phenethyl	OH	OH	$-(CH_2)_2-O-$	6-Me
phenethyl	OH	OH	$-(CH_2)_2-O-$	7-Me
phenethyl	OH	OH	$-(CH_2)_2-O-$	8-Me
phenethyl	OH	OH	$-(CH_2)_2-O-$	5-OMe
phenethyl	OH	OH	$-(CH_2)_2-O-$	6-OMe
phenethyl	OH	OH	$-(CH_2)_2-O-$	7-OMe
phenethyl	OH	OH	$-(CH_2)_2-O-$	8-OMe
Me	H	OH	$-(CH_2)_2-S-$	(無置換)
Me	H	OH	$-(CH_2)_2-S-$	5-F
Me	H	OH	$-(CH_2)_2-S-$	6-F
Me	H	OH	$-(CH_2)_2-S-$	7-F
Me	H	OH	$-(CH_2)_2-S-$	8-F
Me	H	OH	$-(CH_2)_2-S-$	5-Cl

Me	H	OH	$-(CH_2)_2-S-$	6-Cl
Me	H	OH	$-(CH_2)_2-S-$	7-Cl
Me	H	OH	$-(CH_2)_2-S-$	8-Cl
Me	H	OH	$-(CH_2)_2-S-$	5-Me
Me	H	OH	$-(CH_2)_2-S-$	6-Me
Me	H	OH	$-(CH_2)_2-S-$	7-Me
Me	H	OH	$-(CH_2)_2-S-$	8-Me
Me	H	OH	$-(CH_2)_2-S-$	5-OMe
Me	H	OH	$-(CH_2)_2-S-$	6-OMe
Me	H	OH	$-(CH_2)_2-S-$	7-OMe
Me	H	OH	$-(CH_2)_2-S-$	8-OMe
phenethyl	H	OH	$-(CH_2)_2-S-$	(無置換)
phenethyl	H	OH	$-(CH_2)_2-S-$	5-F
phenethyl	H	OH	$-(CH_2)_2-S-$	6-F
phenethyl	H	OH	$-(CH_2)_2-S-$	7-F
phenethyl	H	OH	$-(CH_2)_2-S-$	8-F
phenethyl	H	OH	$-(CH_2)_2-S-$	5-Cl
phenethyl	H	OH	$-(CH_2)_2-S-$	6-Cl
phenethyl	H	OH	$-(CH_2)_2-S-$	7-Cl
phenethyl	H	OH	$-(CH_2)_2-S-$	8-Cl
phenethyl	H	OH	$-(CH_2)_2-S-$	5-Me
phenethyl	H	OH	$-(CH_2)_2-S-$	6-Me
phenethyl	H	OH	$-(CH_2)_2-S-$	7-Me
phenethyl	H	OH	$-(CH_2)_2-S-$	8-Me
phenethyl	H	OH	$-(CH_2)_2-S-$	5-OMe
phenethyl	H	OH	$-(CH_2)_2-S-$	6-OMe
phenethyl	H	OH	$-(CH_2)_2-S-$	7-OMe
phenethyl	H	OH	$-(CH_2)_2-S-$	8-OMe
Me	OH	OH	$-(CH_2)_2-S-$	(無置換)
Me	OH	OH	$-(CH_2)_2-S-$	5-F
Me	OH	OH	$-(CH_2)_2-S-$	6-F
Me	OH	OH	$-(CH_2)_2-S-$	7-F
Me	OH	OH	$-(CH_2)_2-S-$	8-F
Me	OH	OH	$-(CH_2)_2-S-$	5-Cl
Me	OH	OH	$-(CH_2)_2-S-$	6-Cl

Me	OH	OH	$-(CH_2)_2-S-$	7-Cl
Me	OH	OH	$-(CH_2)_2-S-$	8-Cl
Me	OH	OH	$-(CH_2)_2-S-$	5-Me
Me	OH	OH	$-(CH_2)_2-S-$	6-Me
Me	OH	OH	$-(CH_2)_2-S-$	7-Me
Me	OH	OH	$-(CH_2)_2-S-$	8-Me
Me	OH	OH	$-(CH_2)_2-S-$	5-OMe
Me	OH	OH	$-(CH_2)_2-S-$	6-OMe
Me	OH	OH	$-(CH_2)_2-S-$	7-OMe
Me	OH	OH	$-(CH_2)_2-S-$	8-OMe
phenethyl	OH	OH	$-(CH_2)_2-S-$	(無置換)
phenethyl	OH	OH	$-(CH_2)_2-S-$	5-F
phenethyl	OH	OH	$-(CH_2)_2-S-$	6-F
phenethyl	OH	OH	$-(CH_2)_2-S-$	7-F
phenethyl	OH	OH	$-(CH_2)_2-S-$	8-F
phenethyl	OH	OH	$-(CH_2)_2-S-$	5-Cl
phenethyl	OH	OH	$-(CH_2)_2-S-$	6-Cl
phenethyl	OH	OH	$-(CH_2)_2-S-$	7-Cl
phenethyl	OH	OH	$-(CH_2)_2-S-$	8-Cl
phenethyl	OH	OH	$-(CH_2)_2-S-$	5-Me
phenethyl	OH	OH	$-(CH_2)_2-S-$	6-Me
phenethyl	OH	OH	$-(CH_2)_2-S-$	7-Me
phenethyl	OH	OH	$-(CH_2)_2-S-$	8-Me
phenethyl	OH	OH	$-(CH_2)_2-S-$	5-OMe
phenethyl	OH	OH	$-(CH_2)_2-S-$	6-OMe
phenethyl	OH	OH	$-(CH_2)_2-S-$	7-OMe
phenethyl	OH	OH	$-(CH_2)_2-S-$	8-OMe
Me	H	OH	$-(CH_2)_2-S(=O)-$	(無置換)
Me	H	OH	$-(CH_2)_2-S(=O)-$	5-F
Me	H	OH	$-(CH_2)_2-S(=O)-$	6-F
Me	H	OH	$-(CH_2)_2-S(=O)-$	7-F
Me	H	OH	$-(CH_2)_2-S(=O)-$	8-F
Me	H	OH	$-(CH_2)_2-S(=O)-$	5-Cl
Me	H	OH	$-(CH_2)_2-S(=O)-$	6-Cl
Me	H	OH	$-(CH_2)_2-S(=O)-$	7-Cl

Me	H	OH	$-(CH_2)_2-S(=O)-$	8-Cl
Me	H	OH	$-(CH_2)_2-S(=O)-$	5-Me
Me	H	OH	$-(CH_2)_2-S(=O)-$	6-Me
Me	H	OH	$-(CH_2)_2-S(=O)-$	7-Me
Me	H	OH	$-(CH_2)_2-S(=O)-$	8-Me
Me	H	OH	$-(CH_2)_2-S(=O)-$	5-OMe
Me	H	OH	$-(CH_2)_2-S(=O)-$	6-OMe
Me	H	OH	$-(CH_2)_2-S(=O)-$	7-OMe
Me	H	OH	$-(CH_2)_2-S(=O)-$	8-OMe
phenethyl	H	OH	$-(CH_2)_2-S(=O)-$	(無置換)
phenethyl	H	OH	$-(CH_2)_2-S(=O)-$	5-F
phenethyl	H	OH	$-(CH_2)_2-S(=O)-$	6-F
phenethyl	H	OH	$-(CH_2)_2-S(=O)-$	7-F
phenethyl	H	OH	$-(CH_2)_2-S(=O)-$	8-F
phenethyl	H	OH	$-(CH_2)_2-S(=O)-$	5-Cl
phenethyl	H	OH	$-(CH_2)_2-S(=O)-$	6-Cl
phenethyl	H	OH	$-(CH_2)_2-S(=O)-$	7-Cl
phenethyl	H	OH	$-(CH_2)_2-S(=O)-$	8-Cl
phenethyl	H	OH	$-(CH_2)_2-S(=O)-$	5-Me
phenethyl	H	OH	$-(CH_2)_2-S(=O)-$	6-Me
phenethyl	H	OH	$-(CH_2)_2-S(=O)-$	7-Me
phenethyl	H	OH	$-(CH_2)_2-S(=O)-$	8-Me
phenethyl	H	OH	$-(CH_2)_2-S(=O)-$	5-OMe
phenethyl	H	OH	$-(CH_2)_2-S(=O)-$	6-OMe
phenethyl	H	OH	$-(CH_2)_2-S(=O)-$	7-OMe
phenethyl	H	OH	$-(CH_2)_2-S(=O)-$	8-OMe
Me	OH	OH	$-(CH_2)_2-S(=O)-$	(無置換)
Me	OH	OH	$-(CH_2)_2-S(=O)-$	5-F
Me	OH	OH	$-(CH_2)_2-S(=O)-$	6-F
Me	OH	OH	$-(CH_2)_2-S(=O)-$	7-F
Me	OH	OH	$-(CH_2)_2-S(=O)-$	8-F
Me	OH	OH	$-(CH_2)_2-S(=O)-$	5-Cl
Me	OH	OH	$-(CH_2)_2-S(=O)-$	6-Cl
Me	OH	OH	$-(CH_2)_2-S(=O)-$	7-Cl
Me	OH	OH	$-(CH_2)_2-S(=O)-$	8-Cl

Me	OH	OH	$-(CH_2)_2-S(=O)-$	5-Me
Me	OH	OH	$-(CH_2)_2-S(=O)-$	6-Me
Me	OH	OH	$-(CH_2)_2-S(=O)-$	7-Me
Me	OH	OH	$-(CH_2)_2-S(=O)-$	8-Me
Me	OH	OH	$-(CH_2)_2-S(=O)-$	5-OMe
Me	OH	OH	$-(CH_2)_2-S(=O)-$	6-OMe
Me	OH	OH	$-(CH_2)_2-S(=O)-$	7-OMe
Me	OH	OH	$-(CH_2)_2-S(=O)-$	8-OMe
phenethyl	OH	OH	$-(CH_2)_2-S(=O)-$	(無置換)
phenethyl	OH	OH	$-(CH_2)_2-S(=O)-$	5-F
phenethyl	OH	OH	$-(CH_2)_2-S(=O)-$	6-F
phenethyl	OH	OH	$-(CH_2)_2-S(=O)-$	7-F
phenethyl	OH	OH	$-(CH_2)_2-S(=O)-$	8-F
phenethyl	OH	OH	$-(CH_2)_2-S(=O)-$	5-Cl
phenethyl	OH	OH	$-(CH_2)_2-S(=O)-$	6-Cl
phenethyl	OH	OH	$-(CH_2)_2-S(=O)-$	7-Cl
phenethyl	OH	OH	$-(CH_2)_2-S(=O)-$	8-Cl
phenethyl	OH	OH	$-(CH_2)_2-S(=O)-$	5-Me
phenethyl	OH	OH	$-(CH_2)_2-S(=O)-$	6-Me
phenethyl	OH	OH	$-(CH_2)_2-S(=O)-$	7-Me
phenethyl	OH	OH	$-(CH_2)_2-S(=O)-$	8-Me
phenethyl	OH	OH	$-(CH_2)_2-S(=O)-$	5-OMe
phenethyl	OH	OH	$-(CH_2)_2-S(=O)-$	6-OMe
phenethyl	OH	OH	$-(CH_2)_2-S(=O)-$	7-OMe
phenethyl	OH	OH	$-(CH_2)_2-S(=O)-$	8-OMe
Me	H	OH	$-(CH_2)_2-NH-$	(無置換)
Me	H	OH	$-(CH_2)_2-NH-$	5-F
Me	H	OH	$-(CH_2)_2-NH-$	6-F
Me	H	OH	$-(CH_2)_2-NH-$	7-F
Me	H	OH	$-(CH_2)_2-NH-$	8-F
Me	H	OH	$-(CH_2)_2-NH-$	5-Cl
Me	H	OH	$-(CH_2)_2-NH-$	6-Cl
Me	H	OH	$-(CH_2)_2-NH-$	7-Cl
Me	H	OH	$-(CH_2)_2-NH-$	8-Cl
Me	H	OH	$-(CH_2)_2-NH-$	5-Me

Me	H	OH	$-(CH_2)_2-NH-$	6-Me
Me	H	OH	$-(CH_2)_2-NH-$	7-Me
Me	H	OH	$-(CH_2)_2-NH-$	8-Me
Me	H	OH	$-(CH_2)_2-NH-$	5-OMe
Me	H	OH	$-(CH_2)_2-NH-$	6-OMe
Me	H	OH	$-(CH_2)_2-NH-$	7-OMe
Me	H	OH	$-(CH_2)_2-NH-$	8-OMe
phenethyl	H	OH	$-(CH_2)_2-NH-$	(無置換)
phenethyl	H	OH	$-(CH_2)_2-NH-$	5-F
phenethyl	H	OH	$-(CH_2)_2-NH-$	6-F
phenethyl	H	OH	$-(CH_2)_2-NH-$	7-F
phenethyl	H	OH	$-(CH_2)_2-NH-$	8-F
phenethyl	H	OH	$-(CH_2)_2-NH-$	5-Cl
phenethyl	H	OH	$-(CH_2)_2-NH-$	6-Cl
phenethyl	H	OH	$-(CH_2)_2-NH-$	7-Cl
phenethyl	H	OH	$-(CH_2)_2-NH-$	8-Cl
phenethyl	H	OH	$-(CH_2)_2-NH-$	5-Me
phenethyl	H	OH	$-(CH_2)_2-NH-$	6-Me
phenethyl	H	OH	$-(CH_2)_2-NH-$	7-Me
phenethyl	H	OH	$-(CH_2)_2-NH-$	8-Me
phenethyl	H	OH	$-(CH_2)_2-NH-$	5-OMe
phenethyl	H	OH	$-(CH_2)_2-NH-$	6-OMe
phenethyl	H	OH	$-(CH_2)_2-NH-$	7-OMe
phenethyl	H	OH	$-(CH_2)_2-NH-$	8-OMe
Me	OH	OH	$-(CH_2)_2-NH-$	(無置換)
Me	OH	OH	$-(CH_2)_2-NH-$	5-F
Me	OH	OH	$-(CH_2)_2-NH-$	6-F
Me	OH	OH	$-(CH_2)_2-NH-$	7-F
Me	OH	OH	$-(CH_2)_2-NH-$	8-F
Me	OH	OH	$-(CH_2)_2-NH-$	5-Cl
Me	OH	OH	$-(CH_2)_2-NH-$	6-Cl
Me	OH	OH	$-(CH_2)_2-NH-$	7-Cl
Me	OH	OH	$-(CH_2)_2-NH-$	8-Cl
Me	OH	OH	$-(CH_2)_2-NH-$	5-Me
Me	OH	OH	$-(CH_2)_2-NH-$	6-Me

Me	OH	OH	$-(CH_2)_2-NH-$	7-Me
Me	OH	OH	$-(CH_2)_2-NH-$	8-Me
Me	OH	OH	$-(CH_2)_2-NH-$	5-OMe
Me	OH	OH	$-(CH_2)_2-NH-$	6-OMe
Me	OH	OH	$-(CH_2)_2-NH-$	7-OMe
Me	OH	OH	$-(CH_2)_2-NH-$	8-OMe
phenethyl	OH	OH	$-(CH_2)_2-NH-$	(無置換)
phenethyl	OH	OH	$-(CH_2)_2-NH-$	5-F
phenethyl	OH	OH	$-(CH_2)_2-NH-$	6-F
phenethyl	OH	OH	$-(CH_2)_2-NH-$	7-F
phenethyl	OH	OH	$-(CH_2)_2-NH-$	8-F
phenethyl	OH	OH	$-(CH_2)_2-NH-$	5-Cl
phenethyl	OH	OH	$-(CH_2)_2-NH-$	6-Cl
phenethyl	OH	OH	$-(CH_2)_2-NH-$	7-Cl
phenethyl	OH	OH	$-(CH_2)_2-NH-$	8-Cl
phenethyl	OH	OH	$-(CH_2)_2-NH-$	5-Me
phenethyl	OH	OH	$-(CH_2)_2-NH-$	6-Me
phenethyl	OH	OH	$-(CH_2)_2-NH-$	7-Me
phenethyl	OH	OH	$-(CH_2)_2-NH-$	8-Me
phenethyl	OH	OH	$-(CH_2)_2-NH-$	5-OMe
phenethyl	OH	OH	$-(CH_2)_2-NH-$	6-OMe
phenethyl	OH	OH	$-(CH_2)_2-NH-$	7-OMe
phenethyl	OH	OH	$-(CH_2)_2-NH-$	8-OMe
Me	H	OH	$-(CH_2)_2-NMe-$	(無置換)
Me	H	OH	$-(CH_2)_2-NMe-$	5-F
Me	H	OH	$-(CH_2)_2-NMe-$	6-F
Me	H	OH	$-(CH_2)_2-NMe-$	7-F
Me	H	OH	$-(CH_2)_2-NMe-$	8-F
Me	H	OH	$-(CH_2)_2-NMe-$	5-Cl
Me	H	OH	$-(CH_2)_2-NMe-$	6-Cl
Me	H	OH	$-(CH_2)_2-NMe-$	7-Cl
Me	H	OH	$-(CH_2)_2-NMe-$	8-Cl
Me	H	OH	$-(CH_2)_2-NMe-$	5-Me
Me	H	OH	$-(CH_2)_2-NMe-$	6-Me
Me	H	OH	$-(CH_2)_2-NMe-$	7-Me

Me	H	OH	$-(CH_2)_2-NMe-$	8-Me
Me	H	OH	$-(CH_2)_2-NMe-$	5-OMe
Me	H	OH	$-(CH_2)_2-NMe-$	6-OMe
Me	H	OH	$-(CH_2)_2-NMe-$	7-OMe
Me	H	OH	$-(CH_2)_2-NMe-$	8-OMe
phenethyl	H	OH	$-(CH_2)_2-NMe-$	(無置換)
phenethyl	H	OH	$-(CH_2)_2-NMe-$	5-F
phenethyl	H	OH	$-(CH_2)_2-NMe-$	6-F
phenethyl	H	OH	$-(CH_2)_2-NMe-$	7-F
phenethyl	H	OH	$-(CH_2)_2-NMe-$	8-F
phenethyl	H	OH	$-(CH_2)_2-NMe-$	5-Cl
phenethyl	H	OH	$-(CH_2)_2-NMe-$	6-Cl
phenethyl	H	OH	$-(CH_2)_2-NMe-$	7-Cl
phenethyl	H	OH	$-(CH_2)_2-NMe-$	8-Cl
phenethyl	H	OH	$-(CH_2)_2-NMe-$	5-Me
phenethyl	H	OH	$-(CH_2)_2-NMe-$	6-Me
phenethyl	H	OH	$-(CH_2)_2-NMe-$	7-Me
phenethyl	H	OH	$-(CH_2)_2-NMe-$	8-Me
phenethyl	H	OH	$-(CH_2)_2-NMe-$	5-OMe
phenethyl	H	OH	$-(CH_2)_2-NMe-$	6-OMe
phenethyl	H	OH	$-(CH_2)_2-NMe-$	7-OMe
phenethyl	H	OH	$-(CH_2)_2-NMe-$	8-OMe
Me	OH	OH	$-(CH_2)_2-NMe-$	(無置換)
Me	OH	OH	$-(CH_2)_2-NMe-$	5-F
Me	OH	OH	$-(CH_2)_2-NMe-$	6-F
Me	OH	OH	$-(CH_2)_2-NMe-$	7-F
Me	OH	OH	$-(CH_2)_2-NMe-$	8-F
Me	OH	OH	$-(CH_2)_2-NMe-$	5-Cl
Me	OH	OH	$-(CH_2)_2-NMe-$	6-Cl
Me	OH	OH	$-(CH_2)_2-NMe-$	7-Cl
Me	OH	OH	$-(CH_2)_2-NMe-$	8-Cl
Me	OH	OH	$-(CH_2)_2-NMe-$	5-Me
Me	OH	OH	$-(CH_2)_2-NMe-$	6-Me
Me	OH	OH	$-(CH_2)_2-NMe-$	7-Me
Me	OH	OH	$-(CH_2)_2-NMe-$	8-Me

Me	OH	OH	$-(CH_2)_2-NMe-$	5-OMe
Me	OH	OH	$-(CH_2)_2-NMe-$	6-OMe
Me	OH	OH	$-(CH_2)_2-NMe-$	7-OMe
Me	OH	OH	$-(CH_2)_2-NMe-$	8-OMe
phenethyl	OH	OH	$-(CH_2)_2-NMe-$	(無置換)
phenethyl	OH	OH	$-(CH_2)_2-NMe-$	5-F
phenethyl	OH	OH	$-(CH_2)_2-NMe-$	6-F
phenethyl	OH	OH	$-(CH_2)_2-NMe-$	7-F
phenethyl	OH	OH	$-(CH_2)_2-NMe-$	8-F
phenethyl	OH	OH	$-(CH_2)_2-NMe-$	5-Cl
phenethyl	OH	OH	$-(CH_2)_2-NMe-$	6-Cl
phenethyl	OH	OH	$-(CH_2)_2-NMe-$	7-Cl
phenethyl	OH	OH	$-(CH_2)_2-NMe-$	8-Cl
phenethyl	OH	OH	$-(CH_2)_2-NMe-$	5-Me
phenethyl	OH	OH	$-(CH_2)_2-NMe-$	6-Me
phenethyl	OH	OH	$-(CH_2)_2-NMe-$	7-Me
phenethyl	OH	OH	$-(CH_2)_2-NMe-$	8-Me
phenethyl	OH	OH	$-(CH_2)_2-NMe-$	5-OMe
phenethyl	OH	OH	$-(CH_2)_2-NMe-$	6-OMe
phenethyl	OH	OH	$-(CH_2)_2-NMe-$	7-OMe
phenethyl	OH	OH	$-(CH_2)_2-NMe-$	8-OMe
Me	H	OH	$-CH_2-CONH-$	(無置換)
Me	H	OH	$-CH_2-CONH-$	5-F
Me	H	OH	$-CH_2-CONH-$	6-F
Me	H	OH	$-CH_2-CONH-$	7-F
Me	H	OH	$-CH_2-CONH-$	8-F
Me	H	OH	$-CH_2-CONH-$	5-Cl
Me	H	OH	$-CH_2-CONH-$	6-Cl
Me	H	OH	$-CH_2-CONH-$	7-Cl
Me	H	OH	$-CH_2-CONH-$	8-Cl
Me	H	OH	$-CH_2-CONH-$	5-Me
Me	H	OH	$-CH_2-CONH-$	6-Me
Me	H	OH	$-CH_2-CONH-$	7-Me
Me	H	OH	$-CH_2-CONH-$	8-Me
Me	H	OH	$-CH_2-CONH-$	5-OMe

Me	H	OH	-CH ₂ -CONH-	6-OMe
Me	H	OH	-CH ₂ -CONH-	7-OMe
Me	H	OH	-CH ₂ -CONH-	8-OMe
phenethyl	H	OH	-CH ₂ -CONH-	(無置換)
phenethyl	H	OH	-CH ₂ -CONH-	5-F
phenethyl	H	OH	-CH ₂ -CONH-	6-F
phenethyl	H	OH	-CH ₂ -CONH-	7-F
phenethyl	H	OH	-CH ₂ -CONH-	8-F
phenethyl	H	OH	-CH ₂ -CONH-	5-Cl
phenethyl	H	OH	-CH ₂ -CONH-	6-Cl
phenethyl	H	OH	-CH ₂ -CONH-	7-Cl
phenethyl	H	OH	-CH ₂ -CONH-	8-Cl
phenethyl	H	OH	-CH ₂ -CONH-	5-Me
phenethyl	H	OH	-CH ₂ -CONH-	6-Me
phenethyl	H	OH	-CH ₂ -CONH-	7-Me
phenethyl	H	OH	-CH ₂ -CONH-	8-Me
phenethyl	H	OH	-CH ₂ -CONH-	5-OMe
phenethyl	H	OH	-CH ₂ -CONH-	6-OMe
phenethyl	H	OH	-CH ₂ -CONH-	7-OMe
phenethyl	H	OH	-CH ₂ -CONH-	8-OMe
Me	OH	OH	-CH ₂ -CONH-	(無置換)
Me	OH	OH	-CH ₂ -CONH-	5-F
Me	OH	OH	-CH ₂ -CONH-	6-F
Me	OH	OH	-CH ₂ -CONH-	7-F
Me	OH	OH	-CH ₂ -CONH-	8-F
Me	OH	OH	-CH ₂ -CONH-	5-Cl
Me	OH	OH	-CH ₂ -CONH-	6-Cl
Me	OH	OH	-CH ₂ -CONH-	7-Cl
Me	OH	OH	-CH ₂ -CONH-	8-Cl
Me	OH	OH	-CH ₂ -CONH-	5-Me
Me	OH	OH	-CH ₂ -CONH-	6-Me
Me	OH	OH	-CH ₂ -CONH-	7-Me
Me	OH	OH	-CH ₂ -CONH-	8-Me
Me	OH	OH	-CH ₂ -CONH-	5-OMe
Me	OH	OH	-CH ₂ -CONH-	6-OMe

Me	OH	OH	-CH ₂ -CONH-	7-OMe
Me	OH	OH	-CH ₂ -CONH-	8-OMe
phenethyl	OH	OH	-CH ₂ -CONH-	(無置換)
phenethyl	OH	OH	-CH ₂ -CONH-	5-F
phenethyl	OH	OH	-CH ₂ -CONH-	6-F
phenethyl	OH	OH	-CH ₂ -CONH-	7-F
phenethyl	OH	OH	-CH ₂ -CONH-	8-F
phenethyl	OH	OH	-CH ₂ -CONH-	5-Cl
phenethyl	OH	OH	-CH ₂ -CONH-	6-Cl
phenethyl	OH	OH	-CH ₂ -CONH-	7-Cl
phenethyl	OH	OH	-CH ₂ -CONH-	8-Cl
phenethyl	OH	OH	-CH ₂ -CONH-	5-Me
phenethyl	OH	OH	-CH ₂ -CONH-	6-Me
phenethyl	OH	OH	-CH ₂ -CONH-	7-Me
phenethyl	OH	OH	-CH ₂ -CONH-	8-Me
phenethyl	OH	OH	-CH ₂ -CONH-	5-OMe
phenethyl	OH	OH	-CH ₂ -CONH-	6-OMe
phenethyl	OH	OH	-CH ₂ -CONH-	7-OMe
phenethyl	OH	OH	-CH ₂ -CONH-	8-OMe
Me	H	OH	-CH ₂ -CONMe-	(無置換)
Me	H	OH	-CH ₂ -CONMe-	5-F
Me	H	OH	-CH ₂ -CONMe-	6-F
Me	H	OH	-CH ₂ -CONMe-	7-F
Me	H	OH	-CH ₂ -CONMe-	8-F
Me	H	OH	-CH ₂ -CONMe-	5-Cl
Me	H	OH	-CH ₂ -CONMe-	6-Cl
Me	H	OH	-CH ₂ -CONMe-	7-Cl
Me	H	OH	-CH ₂ -CONMe-	8-Cl
Me	H	OH	-CH ₂ -CONMe-	5-Me
Me	H	OH	-CH ₂ -CONMe-	6-Me
Me	H	OH	-CH ₂ -CONMe-	7-Me
Me	H	OH	-CH ₂ -CONMe-	8-Me
Me	H	OH	-CH ₂ -CONMe-	5-OMe
Me	H	OH	-CH ₂ -CONMe-	6-OMe
Me	H	OH	-CH ₂ -CONMe-	7-OMe

Me	H	OH	-CH ₂ -CONMe-	8-OMe
phenethyl	H	OH	-CH ₂ -CONMe-	(無置換)
phenethyl	H	OH	-CH ₂ -CONMe-	5-F
phenethyl	H	OH	-CH ₂ -CONMe-	6-F
phenethyl	H	OH	-CH ₂ -CONMe-	7-F
phenethyl	H	OH	-CH ₂ -CONMe-	8-F
phenethyl	H	OH	-CH ₂ -CONMe-	5-Cl
phenethyl	H	OH	-CH ₂ -CONMe-	6-Cl
phenethyl	H	OH	-CH ₂ -CONMe-	7-Cl
phenethyl	H	OH	-CH ₂ -CONMe-	8-Cl
phenethyl	H	OH	-CH ₂ -CONMe-	5-Me
phenethyl	H	OH	-CH ₂ -CONMe-	6-Me
phenethyl	H	OH	-CH ₂ -CONMe-	7-Me
phenethyl	H	OH	-CH ₂ -CONMe-	8-Me
phenethyl	H	OH	-CH ₂ -CONMe-	5-OMe
phenethyl	H	OH	-CH ₂ -CONMe-	6-OMe
phenethyl	H	OH	-CH ₂ -CONMe-	7-OMe
phenethyl	H	OH	-CH ₂ -CONMe-	8-OMe
Me	OH	OH	-CH ₂ -CONMe-	(無置換)
Me	OH	OH	-CH ₂ -CONMe-	5-F
Me	OH	OH	-CH ₂ -CONMe-	6-F
Me	OH	OH	-CH ₂ -CONMe-	7-F
Me	OH	OH	-CH ₂ -CONMe-	8-F
Me	OH	OH	-CH ₂ -CONMe-	5-Cl
Me	OH	OH	-CH ₂ -CONMe-	6-Cl
Me	OH	OH	-CH ₂ -CONMe-	7-Cl
Me	OH	OH	-CH ₂ -CONMe-	8-Cl
Me	OH	OH	-CH ₂ -CONMe-	5-Me
Me	OH	OH	-CH ₂ -CONMe-	6-Me
Me	OH	OH	-CH ₂ -CONMe-	7-Me
Me	OH	OH	-CH ₂ -CONMe-	8-Me
Me	OH	OH	-CH ₂ -CONMe-	5-OMe
Me	OH	OH	-CH ₂ -CONMe-	6-OMe
Me	OH	OH	-CH ₂ -CONMe-	7-OMe
Me	OH	OH	-CH ₂ -CONMe-	8-OMe

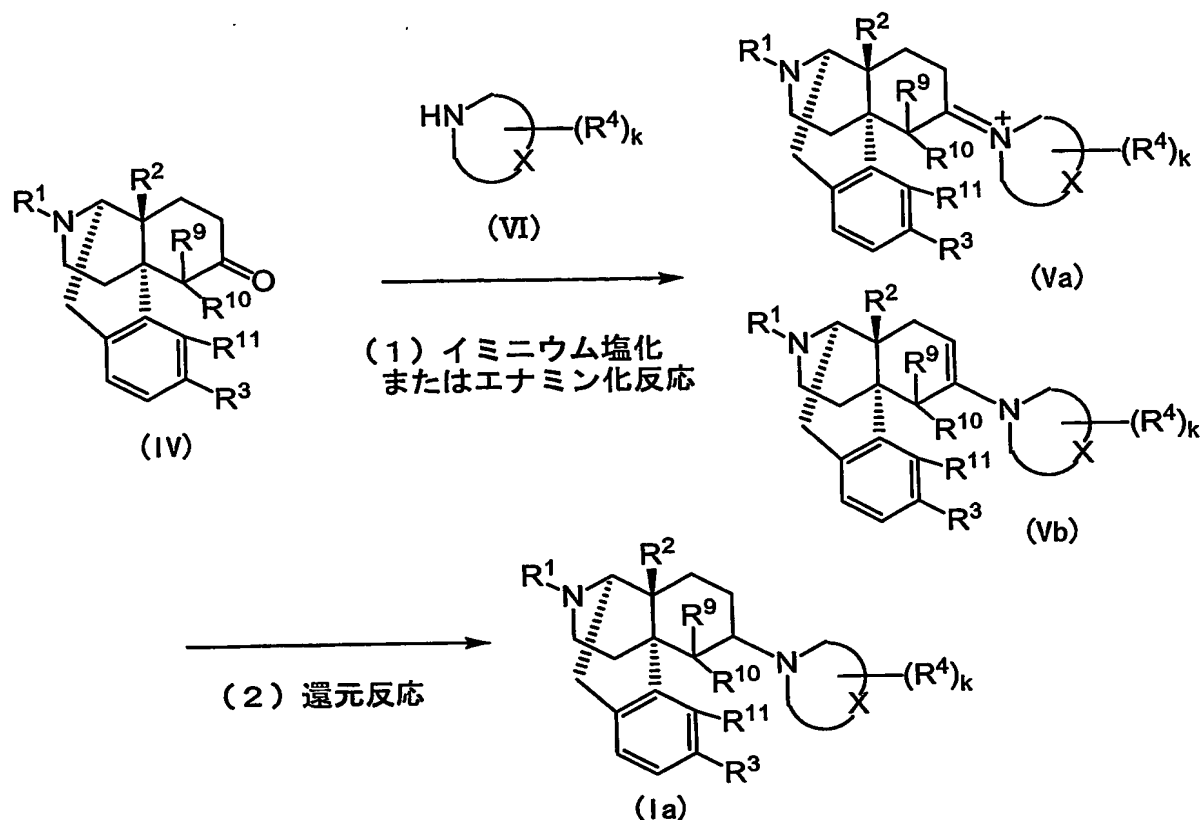
phenethyl	OH	OH	-CH ₂ -CONMe-	(無置換)
phenethyl	OH	OH	-CH ₂ -CONMe-	5-F
phenethyl	OH	OH	-CH ₂ -CONMe-	6-F
phenethyl	OH	OH	-CH ₂ -CONMe-	7-F
phenethyl	OH	OH	-CH ₂ -CONMe-	8-F
phenethyl	OH	OH	-CH ₂ -CONMe-	5-Cl
phenethyl	OH	OH	-CH ₂ -CONMe-	6-Cl
phenethyl	OH	OH	-CH ₂ -CONMe-	7-Cl
phenethyl	OH	OH	-CH ₂ -CONMe-	8-Cl
phenethyl	OH	OH	-CH ₂ -CONMe-	5-Me
phenethyl	OH	OH	-CH ₂ -CONMe-	6-Me
phenethyl	OH	OH	-CH ₂ -CONMe-	7-Me
phenethyl	OH	OH	-CH ₂ -CONMe-	8-Me
phenethyl	OH	OH	-CH ₂ -CONMe-	5-OMe
phenethyl	OH	OH	-CH ₂ -CONMe-	6-OMe
phenethyl	OH	OH	-CH ₂ -CONMe-	7-OMe
phenethyl	OH	OH	-CH ₂ -CONMe-	8-OMe
Me	H	OH	-(CH ₂) ₂ -O-CH ₂ -	(無置換)
Me	H	OH	-(CH ₂) ₂ -O-CH ₂ -	6-F
Me	H	OH	-(CH ₂) ₂ -O-CH ₂ -	7-F
Me	H	OH	-(CH ₂) ₂ -O-CH ₂ -	8-F
Me	H	OH	-(CH ₂) ₂ -O-CH ₂ -	9-F
Me	H	OH	-(CH ₂) ₂ -O-CH ₂ -	6-Cl
Me	H	OH	-(CH ₂) ₂ -O-CH ₂ -	7-Cl
Me	H	OH	-(CH ₂) ₂ -O-CH ₂ -	8-Cl
Me	H	OH	-(CH ₂) ₂ -O-CH ₂ -	9-Cl
Me	H	OH	-(CH ₂) ₂ -O-CH ₂ -	6-Me
Me	H	OH	-(CH ₂) ₂ -O-CH ₂ -	7-Me
Me	H	OH	-(CH ₂) ₂ -O-CH ₂ -	8-Me
Me	H	OH	-(CH ₂) ₂ -O-CH ₂ -	9-Me
Me	H	OH	-(CH ₂) ₂ -O-CH ₂ -	6-OMe
Me	H	OH	-(CH ₂) ₂ -O-CH ₂ -	7-OMe
Me	H	OH	-(CH ₂) ₂ -O-CH ₂ -	8-OMe
Me	H	OH	-(CH ₂) ₂ -O-CH ₂ -	9-OMe
phenethyl	H	OH	-(CH ₂) ₂ -O-CH ₂ -	(無置換)

phenethyl	H	OH	$-(CH_2)_2-O-CH_2-$	6-F
phenethyl	H	OH	$-(CH_2)_2-O-CH_2-$	7-F
phenethyl	H	OH	$-(CH_2)_2-O-CH_2-$	8-F
phenethyl	H	OH	$-(CH_2)_2-O-CH_2-$	9-F
phenethyl	H	OH	$-(CH_2)_2-O-CH_2-$	6-Cl
phenethyl	H	OH	$-(CH_2)_2-O-CH_2-$	7-Cl
phenethyl	H	OH	$-(CH_2)_2-O-CH_2-$	8-Cl
phenethyl	H	OH	$-(CH_2)_2-O-CH_2-$	9-Cl
phenethyl	H	OH	$-(CH_2)_2-O-CH_2-$	6-Me
phenethyl	H	OH	$-(CH_2)_2-O-CH_2-$	7-Me
phenethyl	H	OH	$-(CH_2)_2-O-CH_2-$	8-Me
phenethyl	H	OH	$-(CH_2)_2-O-CH_2-$	9-Me
phenethyl	H	OH	$-(CH_2)_2-O-CH_2-$	6-OMe
phenethyl	H	OH	$-(CH_2)_2-O-CH_2-$	7-OMe
phenethyl	H	OH	$-(CH_2)_2-O-CH_2-$	8-OMe
phenethyl	H	OH	$-(CH_2)_2-O-CH_2-$	9-OMe
Me	OH	OH	$-(CH_2)_2-O-CH_2-$	(無置換)
Me	OH	OH	$-(CH_2)_2-O-CH_2-$	6-F
Me	OH	OH	$-(CH_2)_2-O-CH_2-$	7-F
Me	OH	OH	$-(CH_2)_2-O-CH_2-$	8-F
Me	OH	OH	$-(CH_2)_2-O-CH_2-$	9-F
Me	OH	OH	$-(CH_2)_2-O-CH_2-$	6-Cl
Me	OH	OH	$-(CH_2)_2-O-CH_2-$	7-Cl
Me	OH	OH	$-(CH_2)_2-O-CH_2-$	8-Cl
Me	OH	OH	$-(CH_2)_2-O-CH_2-$	9-Cl
Me	OH	OH	$-(CH_2)_2-O-CH_2-$	6-Me
Me	OH	OH	$-(CH_2)_2-O-CH_2-$	7-Me
Me	OH	OH	$-(CH_2)_2-O-CH_2-$	8-Me
Me	OH	OH	$-(CH_2)_2-O-CH_2-$	9-Me
Me	OH	OH	$-(CH_2)_2-O-CH_2-$	6-OMe
Me	OH	OH	$-(CH_2)_2-O-CH_2-$	7-OMe
Me	OH	OH	$-(CH_2)_2-O-CH_2-$	8-OMe
Me	OH	OH	$-(CH_2)_2-O-CH_2-$	9-OMe
phenethyl	OH	OH	$-(CH_2)_2-O-CH_2-$	(無置換)
phenethyl	OH	OH	$-(CH_2)_2-O-CH_2-$	6-F

phenethyl	OH	OH	$-(CH_2)_2-O-CH_2-$	7-F
phenethyl	OH	OH	$-(CH_2)_2-O-CH_2-$	8-F
phenethyl	OH	OH	$-(CH_2)_2-O-CH_2-$	9-F
phenethyl	OH	OH	$-(CH_2)_2-O-CH_2-$	6-Cl
phenethyl	OH	OH	$-(CH_2)_2-O-CH_2-$	7-Cl
phenethyl	OH	OH	$-(CH_2)_2-O-CH_2-$	8-Cl
phenethyl	OH	OH	$-(CH_2)_2-O-CH_2-$	9-Cl
phenethyl	OH	OH	$-(CH_2)_2-O-CH_2-$	6-Me
phenethyl	OH	OH	$-(CH_2)_2-O-CH_2-$	7-Me
phenethyl	OH	OH	$-(CH_2)_2-O-CH_2-$	8-Me
phenethyl	OH	OH	$-(CH_2)_2-O-CH_2-$	9-Me
phenethyl	OH	OH	$-(CH_2)_2-O-CH_2-$	6-OMe
phenethyl	OH	OH	$-(CH_2)_2-O-CH_2-$	7-OMe
phenethyl	OH	OH	$-(CH_2)_2-O-CH_2-$	8-OMe
phenethyl	OH	OH	$-(CH_2)_2-O-CH_2-$	9-OMe

上記一般式(I)で示される、本発明の頻尿もしくは尿失禁の治療または予防剤の有効成分として用いられる含窒素環状置換基を有するモルヒナン誘導体は、具体的には以下に示す方法によって製造することができる。

- 5 本発明の一般式(I) (R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^9 、 R^{10} 、 R^{11} 、X、Y、Z、kは前記定義に同じ)で表される化合物の中でY、Zがともに原子価結合である環状アミン体(Ia)は、下記スキーム1に示されるように、一般式(IV) (R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^9 、 R^{10} 、 R^{11} は前記定義に同じ)で表される6-オキソ体から、イミニウム塩(Va) (R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^9 、 R^{10} 、 R^{11} 、X、kは前記定義に同じ)またはエナミン(Vb) (R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^9 、 R^{10} 、 R^{11} 、X、Y、Z、kは前記定義に同じ)を経由する還元
- 10 的アミノ化反応によって得ることができる。



スキーム 1

この反応は (1) 酸触媒を用いてのイミニウム塩またはエナミン化反応 (2) 水素化金属還元剤による還元、または酸、金属触媒存在下での水素添加反応の 2 つの工程から成り立っている。なお、この反応の出発物質として用いられる、一般式 (IV) で表される 6-オキソ体は、例えば、J. Org. Chem. 4, 220 (1939)、J. Org. Chem. 15, 1103 (1950) 等に記載されており、該文献に記載の方法によつて製造することができる。

まず (1) のイミニウム塩またはエナミン化反応は、オキソ体 (IV) とアミン (VI) (R^4 、X、k は前記定義に同じ) からイミニウム塩 (Va) またはエナミン (Vb) を得る反応である。この反応は例えば、J. Org. Chem. 45, 3366 (1980) や、国際公開 93/15081 号等に記載されている方法、すなわちオキソ体 (IV) とアミン (VI) を適当な反応溶媒中で加熱還流させて、生成してくる水を反応溶媒と共に共沸留去、または Dean-Stark 型水分分離器等の使用により除去しながら反応を進行させる方法により可能である。また、反応系に適当な脱水剤を加える

こともイミニウム塩 (Va) またはエナミン (Vb) を生成させる好ましい方法である。この際、用いる脱水剤に特に制限はないが、モレキュラーシーブ、無水硫酸カルシウム、無水硫酸銅、無水硫酸ナトリウム、無水硫酸マグネシウム、無水塩化カルシウム等の無機脱水剤、またはオルトエステル類、酸無水物類、ジシクロヘキシルカルボジイミド、三酸化硫黄-ピリジン錯体、オキシ塩化リン、塩化チオニル等の有機脱水剤などが考えられる。中でもオルトエステル類、ジシクロヘキシルカルボジイミド、三酸化硫黄-ピリジン錯体などの有機脱水剤が好ましく、特にオルトエステル類が好ましい。

この工程で用いるアミン (VI) の量は、特に限定されないが、通常 0.5~50 当量、好ましくは 1~30 当量、特に好ましくは 1~10 当量が用いられる。

共存させる酸としては塩酸、臭化水素酸、硫酸、リン酸等の無機酸、メタンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸などのスルホン酸、安息香酸、酢酸、シュウ酸などのカルボン酸等、通常アミン類と塩を形成する酸は何でも用いることができるが、塩酸、硫酸、メタンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸、安息香酸、中でも p-トルエンスルホン酸、安息香酸が好ましく用いられる。共存させる酸の量は特に限定されないが、0.5~50 当量の範囲で実施可能であり、通常は 1~30 当量、好ましくは 1~10 当量で満足すべき結果が得られる。

脱水剤としてオルトエステル類を用いる場合、特に制限はないが、オルトギ酸トリメチル、オルトギ酸トリエチル、オルトギ酸トリ n-プロピル、オルトギ酸トリイソプロピル、オルトギ酸ジエチルフェニル、オルトギ酸トリ n-ブチルなどのオルトギ酸エステル類、オルト酢酸トリメチル、オルト酢酸トリエチル、オルト酢酸トリ n-プロピル、オルト酢酸トリイソプロピルなどのオルト酢酸エステル類、オルトプロピオン酸トリメチル、オルトプロピオン酸トリエチル、オルトプロピオン酸トリ n-プロピル、オルトプロピオン酸トリイソプロピルなどのオルトプロピオン酸エステル類、オルト酪酸トリメチル、オルト酪酸トリエチル、オルト酪酸トリ n-プロピル、オルト酪酸トリイソプロピルなどのオルト酪酸エステル類、オルト安息香酸トリメチル、オルト安息香酸トリエチル、オルト安息香酸トリ n-プロピル、オルト安息香酸トリイソプロピルなどのオルト安息香酸エステル類等を用いて実施可能であり、通常はオルトギ酸トリメチル、オル

トギ酸トリエチル、オルトギ酸トリ *n*-プロピル、オルトギ酸トリイソプロピル等のオルトギ酸エステル類、オルト酢酸トリメチル、オルト酢酸トリエチル、オルト酢酸トリ *n*-プロピル、オルト酢酸トリイソプロピル等のオルト酢酸エステル類、中でもオルトギ酸トリメチル、オルトギ酸トリエチル、オルト酢酸トリメチル、オルト酢酸トリエチルが好ましく用いられる。オルトエステルは反応溶媒として用いることも可能であるが、通常は 0.5~10 当量、好ましくは 1~5 当量が用いられる。また、オルトエステルは反応開始時に共存させておいても良いし、反応の進行に合わせて何度かに分けて逐次添加していく方法も有効である。

反応溶媒としては、特に限定されないが、テトラヒドロフラン (THF)、エーテル、ジメトキシエタン (DME)、ジオキサン等のエーテル系溶媒、ベンゼン、トルエン、キシレン、メシチレン等の芳香族炭化水素系溶媒、ジメチルホルムアミド (DMF)、ジメチルスルホキシド (DMSO) 等の極性溶媒を、単独で、もしくはこれらの溶媒 2 種類以上を混合して用いることができ、中でも THF、トルエン、キシレン、DMF、またはこれらの混合溶媒が好ましく用いられる。

反応混合物中のオキソ体 (IV) の濃度は、特に限定されないが、通常、1 mmol/L から 1 mol/L で満足すべき結果が得られる。反応温度としては、通常 0~250 °C、好ましくは 0~200 °C が考えられるが、20~150 °C の範囲で満足すべき結果が得られる。反応時間は反応温度等の条件に応じて適宜選択されるが、通常、3 時間~100 時間で満足すべき結果が得られる。

(2) の還元反応は一般的にはイミニウム塩 (Va) またはエナミン (Vb) を単離することなく水素化金属還元剤で還元するか、酸、金属触媒の存在下、水素添加するが、イミニウム塩 (Va) またはエナミン (Vb) を単離しても目的の環状アミン体 (Ia) を得ることができる。

反応溶媒としては、イミニウム塩またはエナミン化で用いた溶媒をそのまま用いてもよいが、メタノール、エタノール等のアルコール系溶媒、特にメタノールを混合して反応すると好ましい結果が得られる。またイミニウム塩化またはエナミン化の反応溶媒を減圧留去して、メタノール、エタノール等のアルコール系溶媒のみで反応を行ってもよい。

水素化金属還元剤としては、水素化ホウ素ナトリウム、水素化シアノホウ素ナ

トリウム、水素化ホウ素亜鉛、水素化トリアセトキシホウ素ナトリウム、水素化トリアセトキシホウ素テトラメチルアンモニウム、ボラン-ピリジン錯体など、酸の共存する条件で比較的安定なもので実行可能であり、特に水素化シアノホウ素ナトリウム、水素化トリアセトキシホウ素ナトリウム、ボラン-ピリジン錯体が好ましく用いられる。水素化金属還元剤は0.5~50当量を用いることが可能であるが、通常1~20当量、好ましくは1~10当量が用いられる。反応温度は、通常-40~150℃、好ましくは-30~80℃で満足すべき結果が得られる。反応時間は反応温度等の条件に応じて適宜選択されるが、通常30分から10時間程度で満足すべき結果が得られる。また反応系中の基質(Va)および(Vb)の濃度は、特に限定されるものではないが、通常、1 mmol/L~1 mol/Lが好ましい。

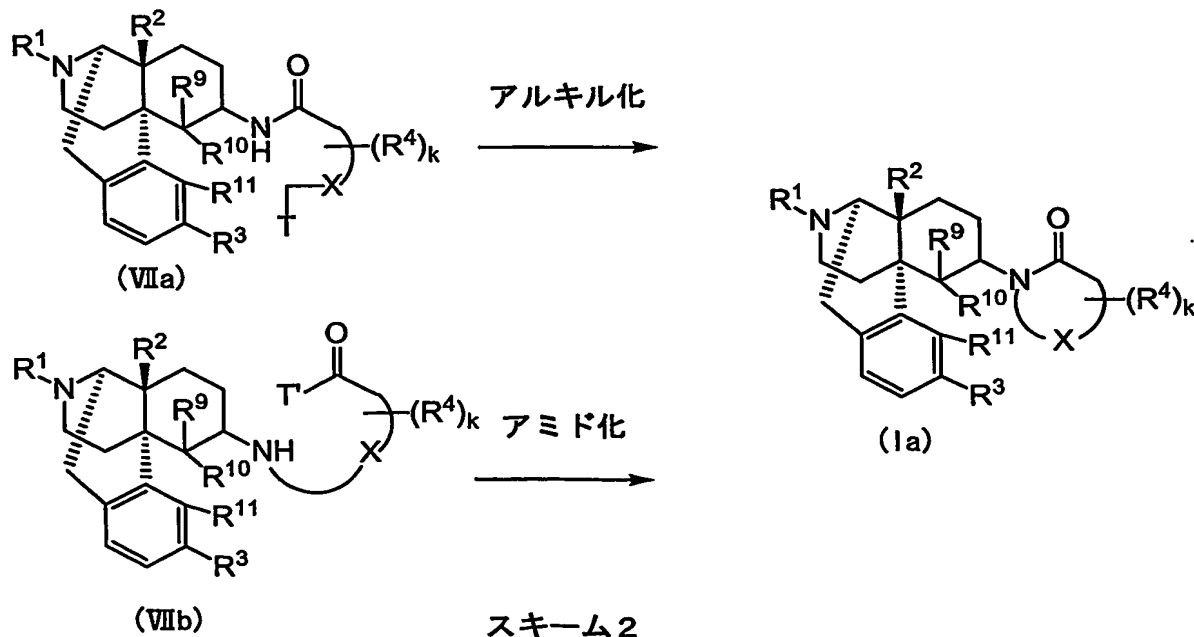
酸、金属触媒の存在下水素添加する場合、反応溶媒としては、イミニウム塩またはエナミン化で用いた溶媒をそのまま用いてもよいが、メタノール、エタノール等のアルコール系溶媒、またはTHF、エーテル等のエーテル系溶媒を混合しても好ましい結果が得られる。またイミニウム塩化またはエナミン化の反応溶媒を減圧留去して、メタノール、エタノールなどのアルコール系溶媒、またはTHF、エーテル等のエーテル系溶媒のみで反応してもよい。共存させる酸としては塩酸、臭化水素酸、硫酸、リン酸等の無機酸、メタンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸などのスルホン酸、安息香酸、酢酸、シュウ酸などのカルボン酸等、通常アミン類と塩を形成する酸は何でも用いることができるが、塩酸、硫酸、メタンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸、安息香酸、中でもp-トルエンスルホン酸、安息香酸が好ましく用いられる。共存させる酸の量は特に限定されないが、0.5~50当量の範囲で実施可能であり、通常は1~30当量、好ましくは1~10当量で満足すべき結果が得られる。

金属触媒としては、酸化白金、水酸化パラジウム、パラジウム-炭素など、通常の水素添加反応に用いられる触媒はすべて使用可能であるが、酸化白金、パラジウム-炭素が好ましく用いられる。反応温度は-30~80℃、好ましくは10~50℃で、水素圧は1気圧~100気圧、好ましくは1気圧~30気圧で実施可能であるが、通常は室温、常圧で好ましい結果が得られる。反応時間は反応条件によって適宜選択されるが、通常0.5時間~30時間で満足すべき結果が得られる。また反

応系中の基質 (Va) および (Vb) の濃度は、特に限定されるものではないが、通常、1 mmol/L~1 mol/Lが好ましい。

なお、環状アミン体 (Ia) は還元反応により α 体と β 体の生成が考えられるが、通常のカラムクロマト、再結晶、スラリー洗浄法などによって精製することが可能である。

本発明の一般式 (I) ($R^1, R^2, R^3, R^4, R^9, R^{10}, R^{11}, X, Y, Z, k$ は前記定義に同じ) で表される化合物の中で、Yが $-C(=O)-$ 、Zが原子価結合である一般式 (Ib) ($R^1, R^2, R^3, R^4, R^9, R^{10}, R^{11}, k$ は前記定義に同じ) の環状アミド体は、スキーム2に示すように、一般式 (VIIa) ($R^1, R^2, R^3, R^4, R^9, R^{10}, R^{11}, k$ は前記定義に同じであり、Tは塩素、臭素、ヨウ素、またはOTs、OMs) または (VIIb) [$R^1, R^2, R^3, R^4, R^9, R^{10}, R^{11}, k$ は前記定義に同じであり、T' は塩素、またはOR¹² (ただしR¹²は水素、炭素数1から5のアルコキシ、炭素数7から13のアラルキロキシ、炭素数1から5のアルカノイロキシ) を表す] で示される化合物から、一般的に行われているアミノ基のアルキル化またはアミド化反応を用いて、分子内還元反応により製造することができる。なお、スキーム2の出発物質として用いられる一般式 (VIIa) および (VIIb) で示される化合物は、国際公開93/15081号等に記載されている方法によって得ることができる。



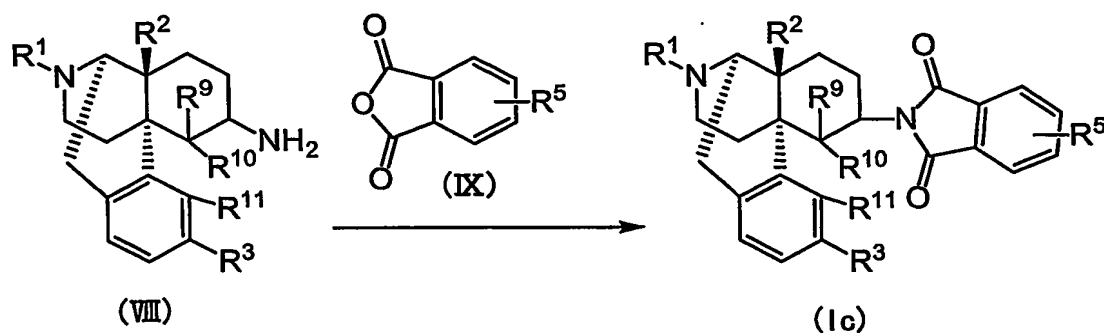
アルキル化またはアミド化は一般に溶媒中に塩基を共存させる方法で行うことができる。

塩基としては、炭酸カリウム、炭酸セシウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウムなどの無機塩基、水素化ナトリウム、水素化カリウムなどの金属水素化物、ナトリウムエトキシド、カリウム *t*-ブトキシドなどの金属アルコキシド、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、ピリジン、4-ジメチルアミノピリジンなどの有機塩基を用いることができる。また用いる塩基は基質に対して、1~30当量、好ましくは1~10当量が用いられる。ただしアミド化反応の場合には、特に塩基を用いなくても満足すべき結果が得られることがある。

溶媒としては、DMF、ジメチルアセトアミド、DMSOなどの非プロトン性極性溶媒、ジエチルエーテル、THF、DME、ジオキサンなどのエーテル系溶媒、ベンゼン、トルエンなどの炭化水素系溶媒、ジクロロメタン、クロロホルム、1,2-ジクロロエタンなどのハロゲン系溶媒を用いることができるが、中でもDMF、THF、トルエンが好ましく用いられる。

反応温度は通常-20~200 °C、好ましくは0~150 °Cで満足すべき結果が得られる。反応時間は、反応温度等の条件に応じて適宜選択されるが、通常、30分~100時間程度で満足すべき結果が得られる。また反応系中の基質(VIIa)および(VIIb)の濃度は、特に限定されるものではないが、通常、1 mmol/L~1 mol/Lが好ましい。

本発明の一般式(I) (R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^9 、 R^{10} 、 R^{11} 、X、Y、Z、kは前記定義に同じ)で表される化合物の中で一般式(Ic) (R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^9 、 R^{10} 、 R^{11} は前記定義に同じ)で表される環状イミド誘導体は、スキーム3に示すように、一般式(VIII) (R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^9 、 R^{10} 、 R^{11} は前記定義に同じ)で表される1級アミン体に一般式(IX) (R^4 は前記定義に同じ)で表される酸無水物を反応させることにより製造することができる。また必要に応じて、反応系中に酸または塩基を共存させて反応を行うことも可能である。



スキーム 3

酸無水物 (IX) は1級アミン体 (VIII) に対して0.5~50当量を用いることが可能であるが、1~20当量を用いることが好ましく、中でも1~10当量で良好な結果が得られる。溶媒としては、DMF、ジメチルアセトアミド、DMSOなどの非プロトン性極性溶媒、ジエチルエーテル、THF、DME、ジオキサンなどのエーテル系溶媒、ベンゼン、トルエン、キシレンなどの炭化水素系溶媒、ジクロロメタン、クロロホルム、1,2-ジクロロエタンなどのハロゲン系溶媒、メタノール、エタノール、プロパノール、ブタノールなどのアルコール系溶媒、酢酸、プロピオン酸などの酸性溶媒を用いることができるが、中でもDMF、トルエン、酢酸が好ましく用いられる。

必要に応じて共存させる塩基としては、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸セシウム、酢酸ナトリウムなどの無機塩基、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、ピリジン、4-ジメチルアミノピリジンなどの有機塩基を用いることができるが、中でもトリエチルアミン、ピリジン、炭酸カリウム、炭酸ナトリウムが好ましく用いられる。また用いる塩基は基質に対して、1~30当量、好ましくは1~10当量が用いられる。一方酸としては、塩酸、硫酸、リン酸などの無機酸、酢酸、プロピオン酸、安息香酸などのカルボン酸、メタンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸などのスルホン酸を用いることができるが、酢酸、プロピオン酸、安息香酸などのカルボン酸、中でも酢酸が好ましく用いられる。また用いる酸の量としては基質に対して、1~30当量、好ましくは1~10当量が用いられる。

反応温度としては通常-20~200 °Cの範囲で実施可能であり、好ましくは0~150 °Cの範囲で満足すべき結果が得られる。反応時間は、反応温度等の条件に応

じて適宜選択されるが、通常、30分から30時間程度で満足すべき結果が得られる。また反応系中の基質（Ⅷ）の濃度は、特に限定されるものではないが、通常、1 mmol/L～1 mol/L程度が好ましい。

5 なお、スキーム3の出発物質として用いられる一般式（Ⅷ）で示される1級アミン体はJ. Med. Chem. 20, 1100 (1977)、J. Org. Chem. 45, 3366 (1980)等に記載の方法によって合成可能である。すなわち（1）オキソ体（Ⅳ）と脱保護可能な置換基を有する1級または2級アミンとのイミニウム塩またはエナミン化反応、（2）水素化金属還元剤による還元または酸、金属触媒存在下での水素添加反応、（3）脱保護可能な置換基の除去の3段階の方法を用いると1級アミン体（Ⅸ）を収率よく
10 得ることができる。

ここで脱保護可能な置換基としては、例えばPROTECTIVE GROUPS IN ORGANIC SYNTHESIS (JHON WILEY & SONS, INC. 1991)等に記載の一般的にアミノ基の保護基であれば何でも用いることができる。具体的には、アリル、ベンジル、4-メトキシベンジル、3,4-ジメトキシベンジル、2-ニトロベンジル、4-ニトロベンジル、
15 4-シアノベンジル、ジペンゾスベリル、ジフェニルメチル、ジ(4-メトキシフェニル)メチル、トリフェニルメチル、(4-メトキシフェニル)、ジフェニルメチル、フルオレニル、9-フェニルフルオレニル、フェロセニルメチルなどが挙げられ、中でもアリル、ベンジル、4-メトキシベンジル、3,4-ジメトキシベンジル、2-ニトロベンジル、4-ニトロベンジルが好ましく用いられ、特にベンジルが好ましい。

20 （1）のイミニウム塩またはエナミン化反応は前述のスキーム1と同様の方法、中でもオキソ体（Ⅳ）とアミンを酸触媒と脱水剤の共存下で反応させることにより行くと良好な結果が得られる。この場合のこのましい脱水剤はオルトエステル類である。

25 （2）の水素化金属還元剤による還元または酸、金属触媒存在下での水素添加反応も前述のスキーム1と同様の方法により行うことができる。

（3）の脱保護可能な置換基の除去は、例えば脱保護可能な置換基としてベンジルを用いた場合は、金属触媒の存在下、水素ガスを水素源とした加水素分解反応を行うことにより可能である。この場合金属触媒としては、酸化白金、水酸化白金等の白金触媒、水酸化パラジウム、パラジウム-炭素等のパラジウム触媒、

ラネーニッケル等のニッケル触媒等、通常の加水素分解反応に用いられる触媒はすべて使用可能であるが、パラジウム触媒、中でもパラジウム-炭素が特に好ましく用いられる。

5 反応溶媒としてはメタノール、エタノール、プロパノール等のアルコール系溶媒、THF、エーテル、DME、ジオキサン等のエーテル系溶媒、ベンゼン、トルエン、キシレン等の芳香族炭化水素系等の水素添加条件で不活性な溶媒は何でも用いることができるが、特にアルコール系溶媒、中でもメタノール、エタノールが好ましく用いられる。

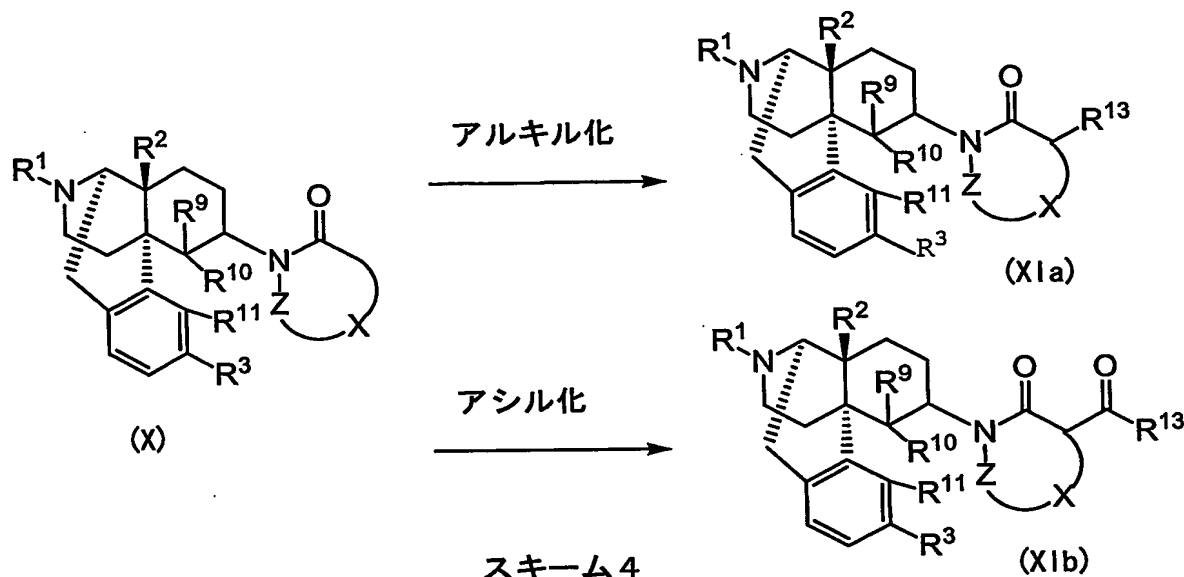
10 反応系中に酸を共存させて反応を行うことも可能であり、この場合、塩酸、臭化水素酸、硫酸、リン酸等の無機酸、メタンスルホン酸、ペンゼンスルホン酸、*p*-トルエンスルホン酸、カンファースルホン酸等のスルホン酸、安息香酸、酢酸、シュウ酸、フタル酸などのカルボン酸等を酸触媒として用いることが可能であるが、特に塩酸、硫酸等の無機酸、酢酸、安息香酸、フタル酸等のカルボン酸、中
15 ても塩酸、酢酸、安息香酸、フタル酸が好ましく用いられる。反応温度は0～150 °C、好ましくは10～100 °Cで、水素圧は1～100気圧、好ましくは1～30気圧で実施可能であるが、通常は20～80 °C、1～10気圧で満足のいく結果が得られる。反応時間は反応条件によって適宜選択されるが、通常0.5～100時間で満足すべき結果が得られる。

20 また、水素源として水素ガスの代わりにギ酸またはギ酸アンモニウムなどのギ酸類を用いることも可能であり、ギ酸類の使用量としては0.5～100当量で実施可能であるが、通常は1～50当量、好ましくは1～10当量が用いられる。この場合の金属触媒、反応溶媒、反応温度などの条件は前記の水素ガスを水素源とした加水素分解反応と同様である。

25 なお、一般式 (I c) (R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^9 , R^{10} , R^{11} は前記定義に同じ) で表される環状イミド誘導体は、Tetrahedron, 50, 9757 (1994)に記載のMitsunobu反応による方法でも製造することができる。

本発明の一般式 (I) (R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^9 , R^{10} , R^{11} , X, Y, Z, kは前記定義に同じ) で表される化合物の内、Yが $-C(=O)-$ の一般式 (XIa) および (XIb) (R^1 , R^2 , R^3 , R^9 , R^{10} , R^{11} , X, Zは前記定義に同じであり、 R^{13} は炭素数1から5のアルキ

ル、炭素数7から13のアラルキルを表す)で示される化合物は、下記のスキーム4の方法により、一般式(X) (R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^9 、 R^{10} 、 R^{11} 、X、Zは前記定義に同じ)で示される化合物を、溶媒中、塩基の共存下で、アルキル化またはアシル化して製造することができる。なお、スキーム4の出発物質として用いられる一般式(X)で示される化合物は、スキーム2で示した方法により得ることができる。



アルキル化剤またはアシル化剤は1~20当量を用いることが好ましく、中でも1~10当量で満足のいく結果が得られる。

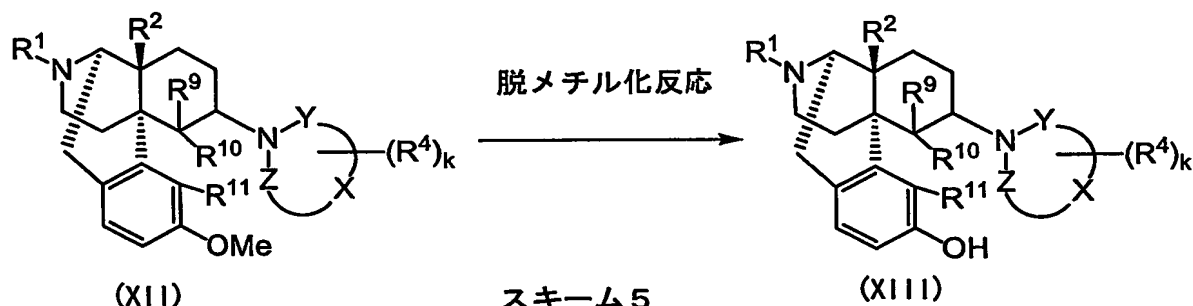
塩基としては、メチルリチウム、ブチルリチウム、LDAなどの有機リチウム反応剤、水素化ナトリウム、水素化カリウムなどの金属水素化物、ナトリウムエトキシド、カリウム *tert*-ブトキシドなどの金属アルコキシドを用いることができるが、中でもLDA、ブチルリチウムが好ましく用いられる。また用いる塩基は基質に対して、1~30当量、好ましくは1~10当量が用いられる。

溶媒としては、DMF、ジメチルアセトアミド、DMSOなどの非プロトン性極性溶媒、ジエチルエーテル、THF、DME、ジオキサンなどのエーテル系溶媒、ペンタン、ヘキサン、ベンゼン、トルエンなどの炭化水素系溶媒を用いることができるが、中でもTHF、DMEが好ましく用いられる。

反応温度は通常-100~200 °C、好ましくは-80~150 °Cで満足すべき結果が得られる。反応時間は、反応温度等の条件に応じて適宜選択されるが、通常、30分~30時間で満足すべき結果が得られる。また反応系中の基質(X)の濃度は、特

に限定されるものではないが、通常、1 mmol/L~1 mol/Lが好ましい。

一般式 (I) で表される化合物のうち R^3 がヒドロキシである一般式 (XIII) (式中 R^1 、 R^2 、 R^4 、 R^9 、 R^{10} 、 R^{11} 、 X 、 Y 、 Z 、 k は前記の定義に同じ) で表される化合物を合成する際、フェノール部分を保護する目的で R^3 がメトキシである一般式 (XII) (式中 R^1 、 R^2 、 R^4 、 R^9 、 R^{10} 、 R^{11} 、 X 、 Y 、 Z 、 k は前記の定義に同じ) で表される化合物を経由することができる。その際の脱保護は、下記スキーム 5 に示すように、フェノール性メチルエーテルの一般的な脱メチル化反応、具体的には、(1) 三臭化ホウ素を用いる方法、または (2) 塩基性条件下アルキルチオールを用いる方法のいずれかで行うことができる。



(1) の方法では、三臭化ホウ素の使用量は 1~20 当量が好ましく、中でも 1~7 当量で満足いく結果が得られる。反応溶媒はジクロロメタン、クロロホルム、1,2-ジクロロエタンなどのハロゲン系溶媒が好ましく、中でもジクロロメタンが好ましい。反応温度は-70~50 °Cが好ましく、中でも-50~40 °Cで満足いく結果が得られる。反応時間は 10 分から 10 時間が好ましく、30 分から 5 時間で満足いく結果が得られる。また、反応系中の一般式 (XII) で示される化合物の濃度は、特に限定されないが、通常、1 mmol/L から 1 mol/L が好ましい。

(2) の方法では、反応剤としてエタントチオール、プロパントチオール、ブタントチオールなどのアルキルチオール類が好ましく、中でもプロパントチオールが好ましく用いられる。使用する量は 1~20 当量が好ましく、中でも 1~7 当量で満足いく結果が得られる。塩基としては、カリウム *t*-ブトキシド、水素化ナトリウム、水素化カリウムなどが好ましく、中でもカリウム *t*-ブトキシドが好ましく用いられる。使用する量は 1 から 20 当量が好ましく、中でも 1~7 当量で満足いく結果が得られる。反応溶媒は DMF、ジメチルアセトアミドなどの非プロト

ン性極性溶媒、THF、DME などのエーテル系溶媒が好ましく、中でも非プロトン性溶媒である DMF が好ましく用いられる。反応温度は 50~200 °C が好ましく、中でも 80~150 °C で満足 of いく結果が得られる。反応時間は 1 時間から 15 時間が好ましく、中でも 2 時間から 8 時間で満足 of いく結果が得られる。また、反応系中の一般式 (XII) で示される化合物の濃度は、特に限定されないが、通常、1 mmol/L から 1 mol/L が好ましい。

本発明の化合物は、医薬あるいは医薬組成物として用いることができる。具体的には、頻尿、尿意切迫もしくは尿失禁の治療または予防に有用な医薬品として用いることができる。特に、神経因性膀胱障害、夜間頻尿、過活動型膀胱、不安定膀胱、神経性頻尿、心因性頻尿、特発性頻尿、夜尿症、膀胱けいれん、慢性膀胱炎、間質性膀胱炎、慢性前立腺炎、前立腺肥大、前立腺癌等の疾患によって引き起こされる頻尿または尿失禁などの排尿障害の治療または予防に用いることができる。ここでいう神経因性膀胱障害とは膀胱、尿道、外尿道括約筋からなる下部尿路を支配している神経が何らかの障害を受けた結果、下部尿路の蓄尿、排尿機能が異常をきたした状態をいう。神経に障害を与える疾患としては、脳血管障害、脳腫瘍、脳外傷、脳炎、脳腫瘍、正常圧水頭症、痴呆、パーキンソン病、うつ病、線条体黒質変性症、進行性核上性麻痺、オリブ・橋・小脳萎縮症、Shy-Drager 症候群、脊髄損傷、脊髄血管障害、脊髄腫瘍、脊髄炎、頸髄圧迫性疾患、脊髄空洞症、多発性硬化症、二分脊椎、脊髄髄膜瘤、脊柱管狭窄症、Tethered cord 症候群、ミエロパチー、糖尿病、骨盤腔内手術などがある。ただし、本発明の頻尿もしくは尿失禁の治療または予防剤の利用は、これらの疾患例のみに限定されるものではない。

また一般式 (I) で示される含窒素環状置換基を有するモルヒナン誘導体は、上記の通り頻尿、尿意切迫もしくは尿失禁の治療または予防に有用な医薬品として用いられるだけでなく、さらに頻尿、尿意切迫もしくは尿失禁のための治療または予防方法あるいは頻尿、尿意切迫もしくは尿失禁のための使用に用いることができる。さらに、例えば、マウス、ラット、ハムスター、ウサギ、ネコ、イヌ、ウシ、ヒツジ、サル、などの哺乳類にも尿意切迫もしくは尿失禁の治療または予防に有用な医薬品として、さらに頻尿、尿意切迫もしくは尿失禁のための

治療または予防方法あるいは頻尿、尿意切迫もしくは尿失禁のための使用にも用いることができる。

一般式(1)で示される含窒素環状置換基を有するモルヒナン誘導体の、頻尿もしくは尿失禁の治療または予防効果は、Brain. Res., vol. 297, 191(1984)、
5 または J. Pharmacol. Exp. Ther., vol. 240, 978(1987)に記載の方法で確認することができるが、必ずしも本試験方法に限定されるものではない。

本発明の化合物を頻尿もしくは尿失禁の治療または予防剤として臨床で使用する際には、薬剤はフリーの塩基またはその塩自体でもよく、また賦形剤、安定化剤、保存剤、緩衝剤、溶解補助剤、乳化剤、希釈剤、等張化剤などの添加剤が
10 適宜混合されていてもよい。投与形態としては、錠剤・カプセル剤・顆粒剤・散剤・シロップ剤などによる経口剤、注射剤・座剤・液剤などによる非経口剤、あるいは軟膏剤・クリーム剤・貼付剤などによる局所投与等を挙げることができる。本発明の頻尿もしくは尿失禁の治療薬または予防剤は上記有効成分を 0.01~90
15 重量%、より好ましくは 0.1~70 重量%含有することが望ましい。その使用量は症状、年齢、体重、投与方法等に応じて適宜選択されるが、成人に対して、有効成分量として 1 日 0.1 μ g~10g、好ましくは 1 μ g~1g、特に好ましくは 10 μ g~100mg であり、それぞれ 1 回または数回に分けて投与することができる。

本発明の化合物(1)またはその塩は、他の排尿障害の予防または治療薬、または排尿障害を引き起こす疾患(例えば前立腺肥大症、前立腺癌、糖尿病、脳血
20 管障害、アルツハイマー病を含む痴呆症、うつ病、パーキンソン病、多発性硬化症など)の予防または治療薬と組合せて用いることもできる。

他の排尿障害の予防または治療薬としては、例えばプロパンセリン(Propantheline)、オキシブチニン(Oxybutynin)、プロピペリン(Propiverine)、トルテロジン(Tolterodine)、テミペリン(Temiverine)、トロスピウム
25 (Trospium)、ダリフェナシン(Darifenacin)、ソリフェナシン(Solifenacin)、KRP-197 などの抗コリン薬、フラボキセート(Flavoxate)などの平滑筋弛緩薬、NS-8、ZD-0947、KW-7158、ABT-598、WAY-151616 などのカリウムチャネルオープナー、ニフェジピン(Nifedipine)、フルナリジン(Flunarizine)などのカルシウムチャネル拮抗薬、バクロフェン(Baclofen)、ジアゼパム(Diazepam)、ランペ

リソン (Lanperisone) などの骨格筋弛緩薬、イミプラミン (Imipramine)、デシプラミン (Desipramine)、フルオキセチン (Fluoxetine)、フルボキサミン (Fluvoxamine)、ミルナシبران (Milnacipran)、パロキセチン (Paroxetine)、デュロキセチン (Duloxetine) などの抗うつ薬、デスモプレシン (Desmopressin) などのバソプレッシン作動薬、TAK-637、SR-48968、Talnetant などのタキキニン拮抗薬、クレンブテロール (Clenbuterol)、KUC-7483 などの β 作動薬、カプサイシン、レジニフェラトキシンなどのバニロイド作動薬、ONO-8711、ONO-8992 などの PGE 拮抗薬、Flurbiprofen などの COX 阻害薬、R-450 などの $\alpha 1$ 作動薬、ドキサゾシン (Doxazosin)、インドラミン (Indramin)、テラゾシン (Terazosin)、ウラピジル (Urapidil)、アルフゾシン (Alfuzosin)、プラゾシン (Prazosin)、ナフトピジル (Naftopidil)、タムスロシン (Tamsulosin)、セロドシン (Selodosin)、フィドキシシン (Fiduxosin)、KMD-3213 などの $\alpha 1$ 拮抗薬などを挙げることができる。

排尿障害を引き起こす疾患としては、例えば前立腺肥大症、前立腺癌、糖尿病、脳血管障害、アルツハイマー病を含む痴呆症、うつ病、パーキンソン病、多発性硬化症などが挙げられ、前立腺肥大症の予防または治療薬としては、例えばフィナステリド (Finasteride)、デュタステリド (Dutasteride)、イゾンステリド (Izonsteride)、CS-891、MK-434 などの 5α -レダクターゼ阻害薬、フルタミド (Flutamide)、ビカルタミド (Bicalutamide)、ニルタミド (Nilutamide) などのアンドロゲン受容体拮抗薬、アリルエストレノール (Allylestrenol)、クロルマジノン (Chlormadinone)、ゲストノロン (Gestonorone)、シプロテロン (Cyproterone)、オサテロン (Osaterone)、ノメゲストロール (Nomegestrol) などの抗アンドロゲン薬、SB-217242、TA-0201 などのエンドセリン拮抗薬、エビプロスタット、セルニルトンなどの植物性製剤、上記した $\alpha 1$ 拮抗薬などを挙げることができる。

前立腺癌の予防または治療薬としては、例えばリュープロレリン (Leuprorelin)、ゴセレリン (Goserelin)、ブセレリン (Buserelin)、ナファレリン (Nafarelin)、トリプトレリン (Triptorelin) などの LH-RH 作動薬、セトロレリックス (Cetrorelix)、ガニレリックス (Ganirelix)、アブラリックス (Abarelix)

などの LH-RH 拮抗薬、上記した 5α -レダクターゼ阻害薬、上記したアンドロゲン受容体拮抗薬、上記した抗アンドロゲン薬などを挙げることができる。

- 5 糖尿病予防又は治療薬としては、例えばピオグリタゾン(Pioglitazone)、トログリタゾン(Troglitazone)、ロシグリタゾン(Rosiglitazone)などのインスリン抵抗性改善薬、トルブタミド(Tolbutamide)、クロルプロパミド(Chlorpropamide)、トラザミド(Tolazamide)、アセトヘザミド(Acetohezamide)、グリクロピラミド(Glyclopamide)、グリベンクラミド(Glibenclamide)、グリクラジド(gliclazide)、グリメピリド(Glimepiride)、レパグリニド(Repaglinide)、ナテグリニド(Nateglinide)などのインスリン分泌促進薬、メトホルミン(Metformin)、ブホルミン(Buformin)などのビグアナイド剤、インスリン、アカーボース(Acarbose)、ボグリボース(Voglibose)、ミグリトール(Miglitol)、エミグリテート(Emiglitate)などの α -グルコシダーゼ阻害薬、AJ-9677、SR-58611-A、SB-226552、AZ40140 などの $\beta 3$ アドレナリン受容体作動薬、その他、エロゴセット(Erogoset)、プラムリンチド(Pramlintide)、レプチン(Leptin)、BAY-27-9955 などを挙げることができる。
- 10
- 15

脳血管障害の予防または治療薬としては、例えばアニラセタム、イブジラスト、チアプリド、カルジオクローム、シチコリン、 γ -アミノ酪酸、イフェンプロジル、ニセルゴリン、ビンボセチン、ニゾフェノン、ベンシクラン、シネパジドなどを挙げることができる。

- 20 アルツハイマー病を含む痴呆症の予防または治療薬としては、例えばドネペジルなどを挙げることができる。

うつ病の予防または治療薬としては、例えば上記した抗うつ薬などを挙げることができる。

- パーキンソン病の予防または治療薬としては、例えばアマンタジン、トリヘキシフェニジル、ブロモクリプチン、レボドパ、カルビドパ、アポモルヒネなどを挙げることができる。
- 25

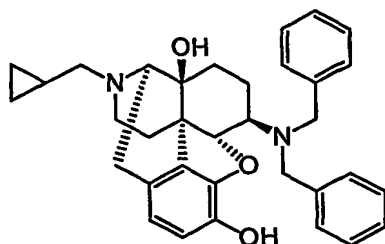
多発性硬化症の予防または治療薬としては、例えばステロイド剤、インターフェロン- β -1bなどを挙げることができる。

実施例

以下に実施例に基づいて本発明をより詳細に説明する。

参考例 1-1

6 β -ジペンジルアミノ-17-シクロプロピルメチル-4,5 α -エポキシ-モルヒナン-3,14-ジオールの合成



5

ナルトレキソン 249.8 g (0.731 mol) を THF 1700 mL と Toluene 1700 mL の混合溶媒に溶解させ、ジペンジルアミン 432.7 g (2.193 mol、3.0 当量) を加えた。攪拌を行いながら反応容器内を減圧し、アルゴン置換を行った。次いで安息香酸 357.7 g (2.929 mol、4.0 当量) をビーカーに秤量し、溶液中に徐々に加えたところ、白色の固体が析出した。オイルバスを用いて反応装置の加温を開始したところ、内温が上昇するにつれて析出した結晶が溶解して均一溶液となった。内温 81.5 °C で還流が開始し、反応開始とした。反応は内温 81.5~87.4 °C の間で行った。反応開始後 30 分後、オルソギ酸トリエチル 53.9 g (0.363 mol、0.50 当量) を加え、さらに 2 時間 30 分後、4 時間 30 分後にそれぞれオルソギ酸トリエチル 54.0 g (0.364 mol、0.50 当量)、54.1 g (0.365 mol、0.50 当量) を加えた。反応開始より 6 時間 30 分後、オイルバスを反応装置から外し、イミニウム化反応を終了した。

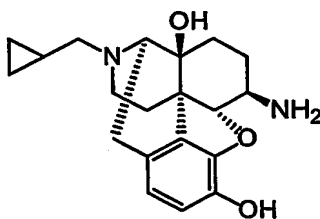
イミニウム化反応容器を氷浴にて冷却する間、別の 1 L 三口フラスコにて、シアノ水素化ホウ素ナトリウム 54.0 g (0.859 mol、1.17 当量) を秤量し、メタノール 532.3 g を加えて溶解させた。この調製した溶液を、内温 2.5~10 °C の間で 10 分かけてイミニウム化反応液に滴下した。滴下終了後 30 分にて反応終了とし、後処理した。

5 L 三角フラスコに炭酸カリウム 446.0 g (3.22 mol)、蒸留水 3399.6 g を秤量し、炭酸カリウム水溶液を調製した。この溶液を内温 5.0~18.0 °C の間で 12 分かけて反応混合液に滴下した。滴下終了後、10 分間攪拌を行うことでゲル

状固体が溶解し、反応液が均一になったところで 10 L の分液槽に移液した。これに THF 599.8 g と酢酸エチル 615.5 g を加えて 15 分間攪拌した。攪拌停止後 20 分間静置を行い、分液し、抽出水層 5175.5 g を除いた。分液槽内の有機層に蒸留水 1026.3 g を加えて 15 分間攪拌した後、終夜で静置した。翌日、分液を行い、蒸留水洗浄後水層 1280.5 g を除いて、蒸留水洗浄後有機層 4186.2 g を得た。この後、有機層を濃縮して、濃縮残渣 2263.6 g を得た。この残渣に酢酸エチル 1340.1 g を加えて酢酸エチルへの溶媒置換および水共沸を行った。この後同様の操作を計 5 回行い、最後の濃縮残渣 2189.7 g を得た。次にメタノール 1221.7 g を加えて濃縮を行い、メタノールへの溶媒置換を行った。この後の操作を計 2 回行い、最後の濃縮残渣 2103.9 g を得た。この残渣にメタノール 528.3 g を加え、氷浴中に容器を浸して攪拌し、スラリー洗浄を行った。攪拌開始時の内温は 22.0 °C で、30 分間攪拌洗浄を行い、洗浄終了時には内温は 8 °C であった。攪拌洗浄したスラリーを 1 L ファンネルのミリポアフィルターで濾過した。フラスコ内および結晶を 402.6 g のメタノールで洗浄した。結晶をセパラブルフラスコに移し、減圧で乾燥することで、表題化合物 329.2 g (収率 86%) を白色結晶にて得た。

参考例 1-2

6 β -ナルトレキサミンの合成



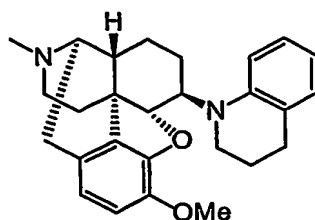
5 L の反応容器に参考例 1-1 で得られた 6 β -ジベンジルアミノ-17-シクロプロピルメチル-4,5 α -エポキシ-モルヒナン-3,14-ジオール 325.0 g (0.622 mol)、10 % Pd/C (50 % wet) 65.0 g (20 wt %) を秤量し、反応装置を組み立てた。次いでメタノール 2561.3 g (3.25 L、10 mL/g-原料) を加えて攪拌を開始し、アルゴン置換を 3 回行った。ビーカーにギ酸 (88 % sol.) 91.0 g (1.740 mol、2.8 当量) を秤量し、滴下漏斗を用いて内温 22.1~25.8 °C の間で 5 分間かけて滴下を行った。この時、内温の上昇が確認され、ガスの発生を確認した。滴

- 下終了後、加熱を開始し、内温が 51.1 °C となったところで反応開始とし、反応開始より 2 時間後に HPLC にて分析を行った。反応は 2 時間の時点で終了していたが、残存ギ酸量が 0.03 当量以下になるまで反応を行うため、攪拌および加熱を 51.1-61.0 °C の間で行った。反応開始より 22 時間後、サンプリングを行い、
- 5 HPLC 及び ¹H-NMR で反応液の分析を行った。HPLC より、顕著に増加する不純物及び分解物等は確認されなかった。また、反応液中に含まれるギ酸量は、0.090 当量であることが確認された。ギ酸分解工程の終了判定は、残存ギ酸量が 0.03 当量以下となるまでであるので、このまま同様の反応温度、攪拌速度で反応を継続することとした。反応開始より 28 時間後、¹H-NMR にて残存ギ酸量を測定したところ、0.094 当量であった。22 時間の時点で確認した値と変化が見られなかった
- 10 ので、内温を 60.9-61.4 °C にあげて反応を続けた。反応温度をあげて 12 時間後（反応開始より 40 時間後）、¹H-NMR で残存ギ酸量を確認した結果、0.037 当量であった。終了判定としては 0.03 当量以下であったが、ここで反応終了とし、後処理した。
- 15 反応混合液を内温 20.7 °C まで氷浴に浸して冷却した後、1 L ファンネルのミリポアフィルターで Pd/C の濾過を行った。フィルターには 0.5 μm の PTFE メンブランフィルターを用い、濾取された Pd/C をメタノール 227.5 g で洗浄することで、濾液 3035.8 g を得た。得られた濾液を 10 L のエバポレータ用フラスコに移液し、メタノール 61.1 g で容器を洗浄した。移液後、濃縮を行い、濃縮残渣
- 20 1624.9 g になったところで、濃縮を一旦停止した。これに酢酸エチル 1408.1 g を加えてさらに濃縮を行い、メタノールから酢酸エチルへの溶媒置換を行った。濃縮を行う際に白色粉末が析出し、性状としては溶液だったものがスラリー状へと変化した。溶媒置換残渣が 1455.4 g となったところで濃縮を中断し、同様の操作であと 2 回溶媒置換を行った。溶媒置換終了後、粉末を濾過し、得られた白
- 25 色粉末を酢酸エチル 178.6 g で洗浄した。この粉末を 1 L セパラブルフラスコに移し、50 °C の水浴にフラスコを浸して減圧乾燥を 3 時間行い、表題化合物 185.5 g（収率 87.2%）を得た。

実施例 1-1

4,5α-エポキシ-6β-テトラヒドロキノリノ-3-メトキシ-17-メチル-モルヒナ

ン（化合物 201）の合成



201

ジヒドロコデイノン 304 mg (1.02 mmol)、メタンスルホン酸 0.12 ml (1.65
 5 mmol) をキシレン 20 ml、ジメチルホルムアミド 10 ml の混合溶媒に溶解させ、
 1,2,3,4-テトラヒドロキノリン 0.2 ml (1.59 mmol) を加えたのち、175 °C の油
 浴にて水を共沸除去しながら 12 時間加熱還流した。反応溶液を室温に放冷した
 のち、反応混合液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 50 ml、アンモニア水 3 ml
 を加えてクロロホルム (50 ml × 3 回) にて抽出した。有機層を合わせて飽和食塩
 10 水にて洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、濃縮して粗生成物 309 mg を得
 た。得られた粗生成物をメタノール 20 ml に溶解させ、シアノ水素化ホウ素ナト
 リウム 1.014 g (16.1 mmol) を加え、次にメタンスルホン酸 0.17 ml (2.62
 mmol) を加えたのち、室温で 24 時間攪拌した。その反応混合液に飽和炭酸水素ナ
 15 トリウム水溶液 50 ml、アンモニア水 3 ml を加えてクロロホルム (50 ml × 3
 回) にて抽出した。有機層を合わせて飽和食塩水にて洗浄し、無水硫酸マグネシ
 ウムで乾燥後、濃縮して粗生成物を得た。得られた粗生成物をシリカゲルカラム
 クロマトグラフィー [ChromatorexNH 40 g : シクロヘキサン-酢酸エチル (30 :
 1)] にて精製し、表題化合物 103 mg (収率 33%) を得た。

¹H-NMR (ppm) (300 MHz, CDCl₃)

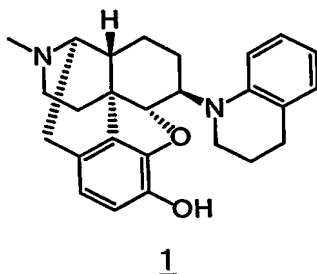
20 6.93–6.88 (2H, m), 6.77 (1H, d, J = 8.2 Hz), 6.67 (1H, d, J = 8.2 Hz),
 6.52–6.45 (2H, m), 4.69 (1H, d, J = 8.2 Hz), 3.83 (3H, s), 3.66–3.56 (1H,
 m), 3.49–3.20 (2H, m), 3.11–3.09 (1H, m), 3.03 (1H, d, J = 18.2 Hz),
 2.77–2.73 (2H, m), 2.56–2.50 (1H, m), 2.42 (3H, s), 2.40–2.34 (1H, m),
 2.23–2.14 (2H, m), 2.05–1.82 (3H, m), 1.77–1.73 (1H, m), 1.68–1.63 (3H,
 25 m), 1.15–1.00 (1H, m)

IR (cm⁻¹) (KBr)

2926, 1600, 1570, 1499, 1438, 1373, 1341, 1277, 1256, 1190, 1148,
1104, 1079, 1050, 1016, 1000, 940, 910, 893, 855, 795, 743

実施例 1-2

5 4,5 α -エポキシ-6 β -テトラヒドロキノリノ-17-メチル-モルヒナン-3-オール・酒石酸塩（化合物1）の合成



実施例1-1で得られた4,5 α -エポキシ-6 β -テトラヒドロキノリノ-3-メトキシ-17-メチル-モルヒナン103 mg (0.25 mmol)をDMF (5 mL)に溶解し、*n*-プロパ
ンチオール 0.12 ml (1.32 mmol)、カリウム *t*-ブトキシド 142.6 mg (1.27
mmol)を加えて120 °Cで4時間反応させた。反応溶液を室温に放冷し、反応混合液
に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 20 ml、アンモニア水 3 mlを加えてクロロホルム
(50 ml×3回)にて抽出した。有機層を合わせて飽和食塩水にて洗浄し、無
水硫酸マグネシウムで乾燥後、濃縮して粗生成物を得た。得られた粗生成物をシ
リカゲルカラムクロマトグラフィー (ChromatorexNH 5 g : 酢酸エチル)にて精
製し、表題化合物のフリー体 75 mg (収率 75%)を得た。これを酒石酸塩として
表題化合物1を得た。

¹H-NMR (ppm) (300 MHz, CDCl₃)

6.93-6.87 (2H, m), 6.70 (1H, d, J = 8.2 Hz), 6.58 (1H, d, J = 8.2 Hz),
6.51-6.46 (1H, m), 6.37 (1H, d, J = 8.5 Hz), 4.62 (1H, d, J = 8.5 Hz),
3.19-3.11 (3H, m), 3.08-3.02 (1H, m), 2.96 (1H, d, J = 18.5 Hz), 2.74-
2.70 (2H, m), 2.52-2.44 (1H, m), 2.35 (3H, s), 2.31-2.29 (1H, m), 2.20-
1.48 (9H, m), 1.11-1.00 (1H, m) (フリー体)

IR (cm⁻¹) (KBr)

3001, 2932, 2855, 1600, 1498, 1458, 1371, 1344, 1293, 1260, 1214, 1191,
1149, 1128, 1107, 1075, 1025, 1000

元素分析値

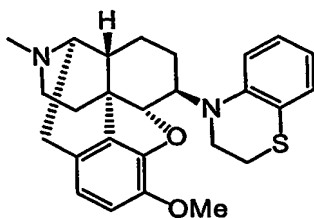
組成式 : $C_{26}H_{30}N_2O_2 \cdot 1.50C_4H_6O_6 \cdot 0.8H_2O$

計算値 : C:59.86, H:6.37, N:4.36

実測値 : C:59.77, H:6.52, N:4.38

5 実施例 2-1

4,5 α -エポキシ-6 β -(3,4-ジヒドロ-2 H -ベンゾ[1,4]チアジノ)-3-メトキシ-
17-メチル-モルヒナン (化合物 202) の合成

202

- 10 実施例 1-1 記載の方法に準じて、1,2,3,4-テトラヒドロキノリンの代わりに
3,4-ジヒドロ-2 H -ベンゾ[1,4]チアジンを用いて、表題化合物 239 mg (収率 63%)
を得た。

 1H -NMR (ppm) (300 MHz, $CDCl_3$)

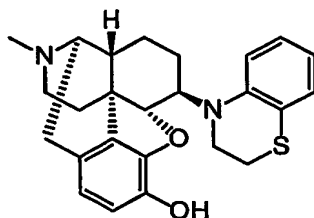
- 6.98 (1H, dd, $J = 1.8, 7.9$ Hz), 6.86 (1H, ddd, $J = 1.8, 7.3, 8.5$ Hz),
15 6.78 (1H, d, $J = 8.2$ Hz), 6.69-6.65 (2H, m), 6.61-6.55 (1H, ddd, $J = 1.2,$
7.6, 8.5 Hz), 4.61 (1H, d, $J = 8.2$ Hz), 3.85 (3H, s), 3.60-3.51 (3H, m),
3.14-2.96 (4H, m), 2.55-2.50 (1H, m), 2.41 (3H, s), 2.38-2.32 (1H, m),
2.23-2.12 (2H, m), 1.91-1.47 (5H, m), 1.12-1.00 (1H, m)

IR (cm^{-1}) (KBr)

- 20 2924, 1735, 1606, 1584, 1483, 1438, 1373, 1338, 1275, 1257, 1176, 1148,
1112, 1079, 1047, 1006, 937, 907, 891, 854, 793, 744

実施例 2-2

4,5 α -エポキシ-6 β -(3,4-ジヒドロ-2 H -ベンゾ[1,4]チアジノ)-17-メチル-モ
ルヒナン-3-オール・メタンスルホン酸塩 (化合物 2) の合成

2

実施例 1-2 記載の方法に準じて、実施例 2-1 で得られた 4,5 α -エポキシ-6 β -(3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[1,4]チアジノ)-3-メトキシ-17-メチル-モルヒナン
 5 239 mg を用いて、表題化合物 2 のフリー体 198 mg (収率 86%) を得た。これをメ
 タンスルホン酸塩として表題化合物 2 を得た。

¹H-NMR (ppm) (300 MHz, CDCl₃)

7.00 (1H, dd, J = 1.8, 7.6 Hz), 6.92-6.87 (1H, m), 6.76 (1H, d, J =
 8.2 Hz), 6.64 (1H, d, J = 8.2 Hz), 6.60-6.54 (2H, m), 4.58 (1H, d, J =
 10 8.2 Hz), 3.63-3.51 (3H, m), 3.16-2.98 (4H, m), 2.57-2.52 (1H, m), 2.38
 (3H, s), 2.34-2.32 (1H, m), 2.22-2.14 (2H, m), 1.91-1.44 (5H, m), 1.16-
 1.02 (1H, m) (フリー体)

IR (cm⁻¹) (KBr)

2925, 1609, 1584, 1484, 1440, 1373, 1337, 1280, 1253, 1175, 1146, 1112,
 15 1069, 1045, 1025, 965, 925, 892, 855

元素分析値

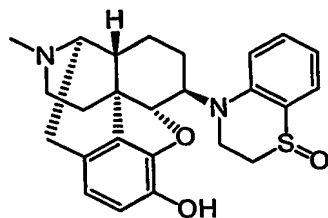
組成式 : C₂₅H₂₈N₂O₂S · 1.08MeSO₃H · 0.9H₂O

計算値 : C:57.95, H:6.36, N:5.18, O:18.17, S:12.34

実測値 : C:57.77, H:6.52, N:5.18, O:18.10, S:12.43

20 実施例 3

4-(4,5 α -エポキシ-3-ヒドロキシ-17-メチル-モルヒナン-6 β -イル)-3,4-ジ
 ヒドロ-2H-ベンゾ[1,4]チアジン-1-オキシド (ジアステレオマー混合物) ・メタ
 ンスルホン酸塩 (化合物 3) の合成

3

実施例 2-2 記載の方法で製造した 4,5α-エポキシ-6β-(3,4-ジヒドロ-2H-ペンゾ[1,4]チアジノ)-17-メチル-モルヒナン-3-オール 164 mg (0.39 mmol) を酢酸 5 mL に溶解させ、ペルオキソホウ素ナトリウム 4 水和物 63 mg (0.40 mmol) を加えた後、室温で 1 時間攪拌した。そしてこの反応液に濃塩酸 1 mL を加えて 30 分間攪拌した。その後この反応混合液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えてクロロホルムにて抽出した。有機層を合わせて飽和食塩水にて洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、濃縮して粗生成物を得た。得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトで精製し、表題化合物 3 のフリー体 114 mg (収率 67%) を得た。これをメタンスルホン酸塩として表題化合物 3 を得た。

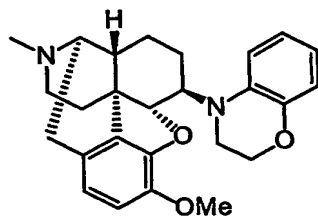
¹H-NMR (ppm) (300 MHz, CDCl₃)

7.54 (0.5H, t, J = 7.6 Hz), 7.53 (0.5H, t, J = 7.6 Hz), 7.2-7.25 (1H, m), 6.78 (0.5H, d, J = 8.2 Hz), 6.77 (0.5H, d, J = 8.2 Hz), 6.60-6.75 (3H, m), 4.74 (0.5H, d, J = 8.2 Hz), 4.67 (0.5H, d, J = 8.2 Hz), 3.90-4.05 (1H, m), 3.75-4.85 (1H, m), 3.50-3.60 (1H, m), 3.10-3.20 (2H, m), 3.04 (1H, d, J = 18.5 Hz), 2.50-2.75 (2H, m), 2.41 (3H, s), 2.3-2.4 (1H, m), 2.10-2.25 (2H, m), 1.6-1.9 (5H, m), 1.1-1.2 (1H, m) (フリー体)

Mass (ESI) : 437 (M⁺+1)

20 実施例 4-1

4,5α-エポキシ-6β-(3,4-ジヒドロ-2H-ペンゾ[1,4]オキサジノ)-3-メトキシ-17-メチル-モルヒナン (化合物 204) の合成



204

実施例 1-1 記載の方法に準じて、1,2,3,4-テトラヒドロキノリンの代わりに3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[1,4]オキサジンを用いて、表題化合物 134 mg (収率 29%) を得た。

5 ^1H -NMR (ppm) (300 MHz, CDCl_3)

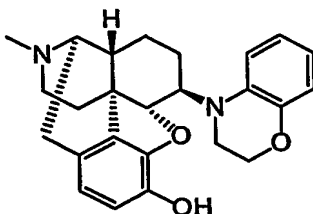
6.79-6.67 (4H, m), 6.58-6.52 (2H, m), 4.63 (1H, d, $J = 8.2$ Hz), 4.32-4.14 (2H, m), 3.84 (3H, s), 3.60-3.51 (1H, m), 3.46-3.33 (2H, m), 3.12-3.10 (1H, m), 3.04 (1H, d, $J = 18.2$ Hz), 2.55-2.43 (1H, m), 2.42 (3H, s), 2.38-2.34 (1H, m), 2.23-2.14 (2H, m), 1.91-1.45 (5H, m), 1.15-1.03 (1H, m)

IR (cm^{-1}) (KBr)

2926, 2796, 1736, 1634, 1604, 1577, 1500, 1441, 1373, 1341, 1310, 1278, 1246, 1207, 1176, 1149, 1130, 1080, 1051, 1006, 974, 940, 913, 856, 823, 797, 741

15 実施例 4-2

4,5 α -エポキシ-6 β -(3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[1,4]オキサジノ)-17-メチル-
 モルヒナン-3-オール・メタンスルホン酸塩 (化合物 4) の合成



4

20 実施例 4-1 で得られた 4,5 α -エポキシ-6 β -(3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[1,4]オキサジノ)-3-メトキシ-17-メチル-モルヒナン 127 mg (0.30 mmol) を塩化メチレン 6 mL に溶解させ、0 °C に冷却し、遮光しながら 1 N 三臭化ホウ素塩化メチレン溶液 2.0 mL (2.0 mmol) を加えた後、室温に昇温し 30 分間攪拌した。その後この反応液にアンモニア水溶液 2 mL を加えて 1 時間攪拌した。その後この反応
 25 混合液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えてクロロホルムにて抽出した。有機層を合わせて飽和食塩水にて洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、濃縮し

て粗生成物を得た。得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトで精製し、表題化合物 4 のフリー体 61 mg (収率 49%) を得た。これをメタンスルホン酸塩として表題化合物 4 を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (ppm) (300 MHz, CDCl_3)

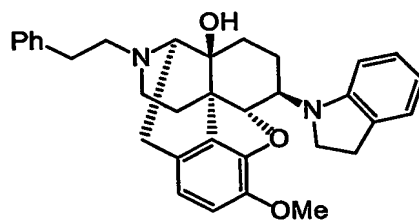
- 5 6.80–6.73 (3H, m), 6.66 (1H, d, $J = 8.2$ Hz), 6.58 (1H, dt, $J = 1.5$, 7.6 Hz), 6.51–6.48 (1H, m), 4.62 (1H, d, $J = 8.2$ Hz), 4.31–4.11 (2H, m), 3.65–3.57 (1H, m), 3.45–3.31 (2H, m), 3.18–3.14 (1H, m), 3.02 (1H, d, $J = 18.5$ Hz), 2.61–2.56 (1H, m), 2.42 (3H, s), 2.39–2.36 (1H, m), 2.25–2.17 (2H, m), 1.94–1.84 (1H, m), 1.74–1.47 (4H, m), 1.16–1.04 (1H, m)
- 10 (フリー体)

IR (cm^{-1}) (KBr)

2927, 1736, 1604, 1501, 1448, 1375, 1341, 1310, 1278, 1242, 1208, 1179, 1148, 1128, 1059, 975, 925, 860, 823, 796, 735

実施例 5-1

- 15 4,5 α -エポキシ-6 β -インドリノ-17-フェネチル-3-メトキシ-モルヒナン-14-オール (化合物 205) の合成



205

- 20 実施例 1-1 記載の方法に準じて、1,2,3,4-テトラヒドロキノリンの代わりにインドリン、またジヒドロコデインの代わりに 4,5 α -エポキシ-3-メトキシ-6-オキソ-17-フェネチル-モルヒナン-14-オールを用いて、表題化合物 103 mg (収率 96%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (ppm) (300 MHz, CDCl_3)

- 25 7.34–7.18 (5H, m), 7.02–6.91 (2H, m), 6.76 (1H, d, $J = 8.2$ Hz), 6.64 (1H, d, $J = 8.2$ Hz), 6.57–6.52 (1H, m), 6.29 (1H, d, $J = 8.0$ Hz), 4.79 (1H, d, $J = 8.0$ Hz), 3.84 (3H, s), 3.65–3.46 (2H, m), 3.40–3.31 (1H, m),

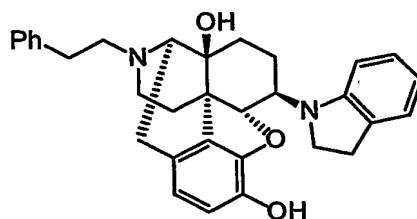
3.10 (1H, d, $J = 18.1$ Hz), 3.02–2.96 (2H, m), 2.86–2.61 (6H, m), 2.19–2.15 (3H, m), 1.59–1.42 (5H, m)

IR (cm^{-1}) (KBr)

3387, 3024, 2926, 2832, 1759, 1605, 1496, 1438, 1397, 1368, 1327, 1279,
5 1257, 1187, 1154, 1128, 1049, 1024, 982, 937, 908, 852, 745, 700

実施例 5-2

4,5 α -エポキシ-6 β -インドリノ-17-フェネチル-モルヒナン-3,14-ジオール・
メタンスルホン酸塩 (化合物 5) の合成



5

実施例 4-2 記載の方法に準じて、実施例 5-1 で得られた 4,5 α -エポキシ-6 β -
インドリノ-17-フェネチル-3-メトキシ-モルヒナン-14-オール 103 mg を用いて、
表題化合物 5 のフリー体 90 mg (収率 90%) を得た。これをメタンスルホン酸塩
として表題化合物 5 を得た。

15 $^1\text{H-NMR}$ (ppm) (300 MHz, CDCl_3)

7.34–7.18 (5H, m), 7.05–6.96 (2H, m), 6.77 (1H, d, $J = 8.2$ Hz), 6.64–
6.55 (2H, m), 6.25 (1H, d, $J = 7.7$ Hz), 4.81 (1H, d, $J = 8.2$ Hz), 3.64–
3.36 (3H, m), 3.09 (1H, d, $J = 18.7$ Hz), 3.05–2.99 (2H, m), 2.85–2.54
(7H, m), 2.24–2.04 (3H, m), 1.65–1.44 (4H, m) (フリー体)

20 IR (cm^{-1}) (KBr)

3376, 3025, 2926, 2831, 1736, 1605, 1489, 1455, 1398, 1325, 1242, 1187,
1152, 1125, 1036, 993, 941, 917, 854, 746, 700, 634, 583

元素分析値

組成式 : $\text{C}_{32}\text{H}_{34}\text{N}_2\text{O}_3 \cdot 1.94\text{MeSO}_3\text{H} \cdot 0.40\text{H}_2\text{O}$

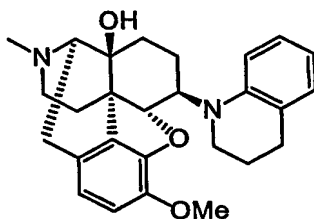
25 計算値 : C:59.23, H:6.23, N:4.07, S:9.26

実測値 : C:59.14, H:6.32, N:4.05, S:9.26

Mass (FAB) : 495 ($M^+ + 1$)

実施例6-1

4,5 α -エポキシ-3-メトキシ-17-メチル-6 β -テトラヒドロキノリノ-モルヒナン-14-オール (化合物 206) の合成



206

実施例 1-1 記載の方法に準じて、ジヒドロコデインの代わりにオキシコドンを用いて、表題化合物 325 mg (収率 75%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (ppm) (300 MHz, CDCl_3)

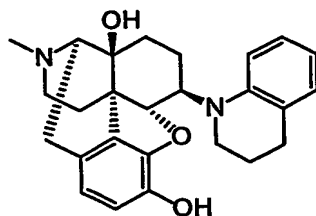
- 10 6.98–6.89 (2H, m), 6.78 (1H, d, $J = 8.2$ Hz), 6.66 (1H, d, $J = 8.2$ Hz),
 6.54–6.48 (2H, m), 4.78 (1H, d, $J = 8.2$ Hz), 3.84 (3H, s), 3.66 (1H, ddd,
 $J = 12.6, 8.0, 4.1$ Hz), 3.40–3.28 (2H, m), 3.16 (1H, d, $J = 18.0$ Hz),
 2.82–2.73 (3H, m), 2.60 (1H, dd, $J = 18.0, 6.0$ Hz), 2.44–2.39 (1H, m),
 2.38 (3H, s), 2.33–2.10 (4H, m), 2.00–1.84 (3H, m), 1.66–1.60 (1H, m),
 15 1.53–1.44 (1H, m)

IR (cm^{-1}) (KBr)

3395, 3065, 3017, 2932, 2839, 1671, 1636, 1600, 1572, 1503, 1441, 1394,
 1369, 1344, 1280, 1252, 1229, 1189, 1162, 1144, 1113, 1049, 1013, 976,
 941, 910, 883, 851, 825, 802, 780, 762, 742, 689

20 実施例6-2

4,5 α -エポキシ-17-メチル-6 β -テトラヒドロキノリノ-モルヒナン-3,14-ジオール・酒石酸塩 (化合物 6) の合成



6

実施例 4-2 記載の方法に準じて、実施例 6-1 で得られた 4,5 α -エポキシ-3-メ
トキシ-17-メチル-6 β -テトラヒドロキノリノ-モルヒナン-14-オールを用いて、
表題化合物 6 のフリー体 220 mg (収率 70%) を得た。これを酒石酸塩として表題
5 化合物 6 を得た。

¹H-NMR (ppm) (300 MHz, CDCl₃)

6.99-6.91 (2H, m), 6.79 (1H, d, J = 8.2 Hz), 6.65 (1H, d, J = 8.2 Hz),
6.59-6.45 (2H, m), 4.78 (1H, d, J = 8.0 Hz), 3.73 (1H, ddd, J = 12.6,
8.0, 4.1 Hz), 3.38-3.27 (2H, m), 3.15 (1H, d, J = 18.0 Hz), 2.80-2.76
10 (3H, m), 2.60 (1H, dd, J = 18.0, 5.2 Hz), 2.44-2.40 (1H, m), 2.38 (3H,
s), 2.29-2.11 (2H, m), 2.05-1.90 (2H, m), 2.16 (3H, s), 1.67-1.62 (1H,
m), 1.52-1.41 (1H, m) (フリー体)

IR (cm⁻¹) (KBr)

3200, 2929, 1736, 1638, 1601, 1572, 1499, 1458, 1372, 1341, 1307, 1241,
15 1189, 1161, 1125, 1110, 1061, 1034, 1016, 994, 979, 941

元素分析値

組成式 : C₂₆H₃₀N₂O₃ · 1.0 C₄H₆O₆ · 1.0 H₂O

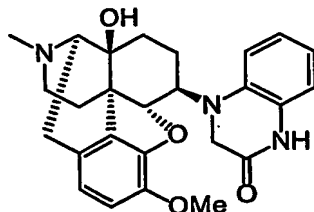
計算値 : C:61.42, H:6.53, N:4.78

実測値 : C:61.41, H:6.62, N:4.74

20 Mass (EI) : 418 (M⁺)

実施例 7-1

4-(4,5 α -エポキシ-14-ヒドロキシ-3-メトキシ-17-メチルモルヒナン-6 β -イ
ル)-3,4-ジヒドロ-1 α -キノキサリノ-2-オン (化合物 207) の合成



207

実施例 1-1 記載の方法に準じて、1,2,3,4-テトラヒドロキノリンの代わりに

3,4-ジヒドロ-2-オキソ-1 α -キノキサリン、またジヒドロコデインの代わりにオキシコドンを用いて、表題化合物 866 mg (収率 31%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (ppm) (300 MHz, CDCl_3)

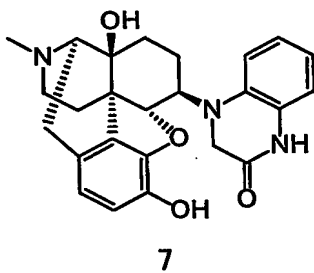
6.93–6.87 (1H, m), 6.78–6.67 (5H, m), 4.81 (1H, d, $J = 8.0$ Hz), 3.91
5 (2H, s), 3.82 (3H, s), 3.54–3.46 (1H, m), 3.16 (1H, d, $J = 18.4$ Hz),
2.79 (1H, d, $J = 5.2$ Hz), 2.61 (1H, dd, $J = 18.4, 5.2$ Hz), 2.38 (3H, s),
2.36–2.10 (5H, m), 1.68–1.42 (3H, m)

IR (cm^{-1}) (KBr)

3214, 2934, 1686, 1607, 1505, 1437, 1389, 1338, 1279, 1205, 1188, 1165,
10 1115, 1053, 1038, 1020, 981, 935, 909, 882, 851, 746, 687, 666

実施例 7-2

4-(4,5 α -エポキシ-3,14-ジヒドロキシ-17-メチル-モルヒナン-6 β -イル)-
3,4-ジヒドロ-1 α -キノキサリノ-2-オン・酒石酸塩 (化合物 7) の合成



15

実施例 1-2 記載の方法に準じて、実施例 7-1 で得られた 4-(4,5 α -エポキシ-
14-ヒドロキシ-3-メトキシ-17-メチル-モルヒナン-6 β -イル)-3,4-ジヒドロ-1 α -
キノキサリノ-2-オンを用いて、表題化合物 7 のフリー体 158 mg (収率 19%) を
得た。これを酒石酸塩として表題化合物 7 を得た。

20 $^1\text{H-NMR}$ (ppm) (300 MHz, CDCl_3)

6.93–6.80 (3H, m), 6.75–6.70 (2H, m), 6.66 (1H, d, $J = 8.2$ Hz), 4.81
(1H, d, $J = 8.0$ Hz), 3.91 (1H, d, $J = 12.2$ Hz), 3.65 (1H, d, $J = 12.2$
Hz), 3.18–3.07 (2H, m), 2.72 (1H, d, $J = 5.2$ Hz), 2.51 (1H, dd, $J = 18.4,$
5.2 Hz), 2.34 (3H, s), 2.36–2.10 (3H, m), 1.68–1.38 (5H, m) (フリー体)

25 元素分析値

組成式: $\text{C}_{25}\text{H}_{27}\text{N}_3\text{O}_4 \cdot 1.02 \text{ C}_4\text{H}_6\text{O}_6 \cdot 0.6 \text{ H}_2\text{O}$

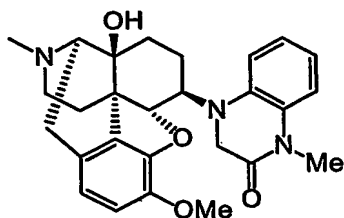
計算値 : C:58.47, H:5.79, N:7.03

実測値 : C:58.47, H:5.63, N:7.13

Mass (EI) : 433 (M⁺)

実施例8-1

- 5 4-(4,5 α -エポキシ-14-ヒドロキシ-3-メトキシ-17-メチル-モルヒナン-6 β -イル)-1-メチル-3,4-ジヒドロ-1 μ キノキサリノ-2-オン (化合物 208) の合成



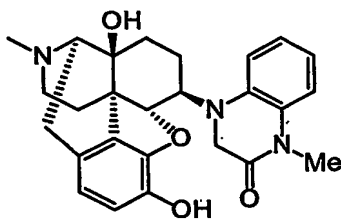
208

- 10 実施例 1-1 記載の方法に準じて、1,2,3,4-テトラヒドロキノリンの代わりに3,4-ジヒドロ-1-メチル-2-オキソ-1 μ キノキサリン、またジヒドロコデインの代わりにオキシコドンを用いて、表題化合物 398 mg (収率 31%)を得た。

Mass (ESI) : 462 (M⁺+1)

実施例8-2

- 15 4-(4,5 α -エポキシ-3,14-ジヒドロキシ-17-メチル-モルヒナン-6 β -イル)-1-メチル-3,4-ジヒドロ-1 μ キノキサリノ-2-オン・酒石酸塩 (化合物 8) の合成



8

- 20 実施例 1-2 記載の方法に準じて、実施例 8-1 で得られた 4-[4,5 α -エポキシ-14-ヒドロキシ-3-メトキシ-17-メチル-モルヒナン-6 β -イル]-1-メチル-3,4-ジヒドロ-1 μ キノキサリノ-2-オンを用いて、表題化合物 8 のフリー体 116 mg (収率 53%)を得た。これを酒石酸塩として表題化合物 8を得た。

¹H-NMR (ppm) (300 MHz, CDCl₃)

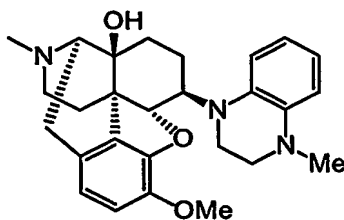
7.01-6.93 (3H, m), 6.90-6.82 (1H, m), 6.72 (1H, d, J = 8.1 Hz), 6.58

(1H, d, $J = 8.1$ Hz), 5.26 (1H, s), 4.38 (1H, d, $J = 8.1$ Hz), 3.88 (1H, d, $J = 15.9$ Hz), 3.62 (1H, d, $J = 15.9$ Hz), 3.36 (3H, s), 3.14–3.00 (2H, m), 2.73 (1H, d, $J = 5.4$ Hz), 2.53 (1H, dd, $J = 18.9, 5.7$ Hz), 2.40–2.28 (1H, m), 2.32 (3H, s), 2.20–2.02 (2H, m), 1.74–1.56 (2H, m), 1.46–1.30 (2H, m) (フリー体)

Mass (ESI) : 448 ($M^+ + 1$)

実施例9-1

4,5 α -エポキシ-6 β -(3,4-ジヒドロ-1-メチル-1 β -キノキサリノ)-3-メトキシ-17-メチル-モルヒナン-14-オール (化合物 209) の合成



209

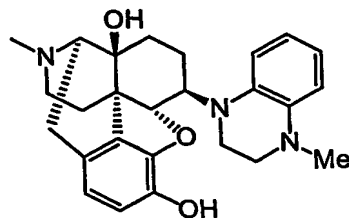
実施例 8-1 で得られた 4,5 α -エポキシ-6 β -(3,4-ジヒドロ-1-メチル-2-オキソ-1 β -キノキサリノ)-3-メトキシ-17-メチル-モルヒナン-14-オール 144 mg (0.31 mmol) を THF 10 mL に溶解させ、2 N ボランジメチルスルフィド THF 溶液 0.78 mL (1.56 mmol) を加えた後、室温にて 5 時間攪拌した。その後 50 °C に昇温して 2 時間攪拌した。反応液を室温に放冷したのち、反応混合液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えてクロロホルムにて抽出した。有機層を合わせて飽和食塩水にて洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、濃縮して粗生成物を得た。

得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトで精製し、表題化合物 76 mg (収率 54%) を得た。

Mass (ESI) : 448 ($M^+ + 1$)

実施例9-2

4,5 α -エポキシ-6 β -(3,4-ジヒドロ-1-メチル-1 β -キノキサリノ)-17-メチル-モルヒナン-3,14-ジオール・酒石酸塩 (化合物 9) の合成

9

実施例 9-2 で得られた 4,5 α -エポキシ-6 β -(3,4-ジヒドロ-1-メチル-1*H*-キノキサリノ)-3-メトキシ-17-メチル-モルヒナン-14-オール 42 mg (0.14 mmol) を
 5 DMF 5mL に溶解し、*n*-プロパンチオール 0.06 ml (0.70 mmol)、カリウム *t*-ブ
 トキシド 76 mg (0.67 mmol)を加えて 120 °Cで 4 時間反応させた。反応溶液を
 室温に放冷し、反応混合液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 20 ml、アンモニア
 水 3 ml を加えてクロロホルム (50 ml \times 3 回)にて抽出した。有機層を合わせて
 飽和食塩水にて洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、濃縮して粗生成物を得
 10 た。得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、表題
 化合物 9 のフリー体 25 mg (収率 34%)を得た。これを酒石酸塩として表題化合
 物 9 を得た。

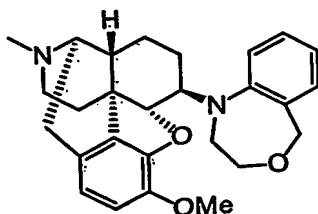
¹H-NMR (ppm) (300 MHz, CDCl₃)

6.74 (1H, d, J = 8.1 Hz), 6.64-6.47 (4H, m), 6.44-6.36 (1H, m), 4.73
 15 (1H, d, J = 7.6 Hz), 3.70-3.56 (1H, m), 3.48-3.38 (2H, m), 3.31-3.20 (1H,
 m), 3.20-3.11 (1H, m), 3.09 (1H, d, J = 18.6 Hz), 2.82 (3H, s), 2.75 (1H,
 d, J = 3.0 Hz), 2.56 (1H, dd, J = 18.3, 5.4 Hz), 2.42-2.30 (1H, m), 2.33
 (3H, s), 2.22-2.04 (3H, m), 1.66-1.34 (4H, m) (フリー体)

Mass (ESI) : 434 (M⁺+1)

20 実施例 10-1

4,5 α -エポキシ-6 β -(1,2,3,5-テトラヒドロ-ベンゾ[*a*][1,4]オキサゼピノ)-
 3-メトキシ-17-メチル-モルヒナン (化合物 210) の合成

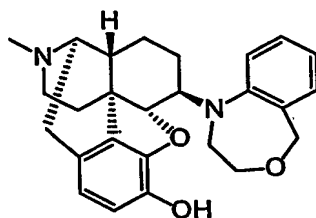


210

実施例 1-1 記載の方法に準じて、1,2,3,4-テトラヒドロキノリンの代わりに1,2,3,5-テトラヒドロ-ベンゾ[*a*][1,4]オキサゼピンを用いて、表題化合物 34 mg (収率 24%)を得た。

5 実施例 10-2

4,5 α -エポキシ-6 β -(1,2,3,5-テトラヒドロ-ベンゾ[*a*][1,4]オキサゼピノ)-17-メチル-モルヒナン-3-オール・メタンスルホン酸塩 (化合物 10) の合成

10

- 10 実施例 1-2 記載の方法に準じて、実施例 10-1 で得られた 4,5 α -エポキシ-6 β -(1,2,3,5-テトラヒドロ-ベンゾ[*a*][1,4]オキサゼピノ)-3-メトキシ-17-メチル-モルヒナンを用いて、表題化合物 10 のフリー体 33 mg (収率 99%)を得た。これをメタンスルホン酸塩として表題化合物 10を得た。

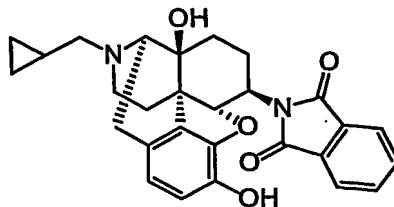
¹H-NMR (ppm) (300 MHz, CDCl₃)

- 15 1.10-1.19 (1H, m), 1.51-1.62 (1H, m), 1.65-1.68 (2H, m), 1.83-1.96 (3H, m), 2.14-2.22 (2H, m), 2.31-2.34 (1H, m), 2.36 (3H, s), 2.38 (1H, dd, J=4.7, 18.2 Hz), 3.08-3.12 (2H, m), 3.29-3.34 (2H, m), 3.75-3.89 (2H, m), 4.49 (1H, d, J = 8.2 Hz), 4.57 (1H, d, J = 13.2 Hz), 4.65 (1H, d, J = 13.2 Hz), 6.59 (1H, d, J = 8.2 Hz), 6.67 (1H, d, J = 8.2 Hz), 6.78-6.87
20 (2H, m), 7.10-7.14 (2H, m) (フリー体)

Mass (ESI) : 419 (M⁺+1)

実施例11

N-(17-シクロプロピルメチル-4,5 α -エポキシ-3,14-ジヒドロキシ-モルヒナン-6 β -イル)-フタルイミド・塩酸塩 (化合物 11) の合成

11

6β-ナルトレキサミン 150 mg (0.44 mmol) を DMF 7mL に溶解させ、フタル酸
 無水物 71 mg (0.48 mmol)、トリエチルアミン 0.92 mL (0.66 mmol) を加えて、
 5 140 °C にて 4 時間攪拌した。反応溶液を室温に放冷し、反応混合液に飽和炭酸水
 素ナトリウム水溶液を加えて酢酸エチルにて抽出した。有機層を合わせて、水、
 飽和食塩水にて洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、濃縮して粗生成物を得
 た。得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、表題
 化合物 11 のフリー体 120 mg (11f:収率 58%) を得た。これを塩酸塩として表題
 10 化合物 11 を得た。

¹H-NMR (ppm) (300 MHz, CDCl₃)

7.8–7.9 (2H, m), 7.7–7.8 (2H, m), 6.76 (1H, d, J = 7.9 Hz), 6.63 (1H,
 d, J = 8.2 Hz), 5.18 (1H, d, J = 8.5 Hz), 4.0–4.1 (1H, m), 3.11 (1H, d,
 J = 5.6 Hz), 3.05 (1H, d, J = 18.8 Hz), 2.6–2.9 (3H, m), 2.3–2.4 (3H, m),
 15 2.15 (1H, dt, J = 12.0, 3.5 Hz), 1.4–1.7 (4H, m), 0.8–0.9 (1H, m), 0.5–
 0.6 (2H, m), 0.1–0.2 (2H, m) (フリー体)

IR (cm⁻¹) (KBr)

3320, 1769, 1708, 1626, 1504, 1466, 1428, 1379, 1323, 1271, 1240, 1190,
 1173, 1075

20 元素分析値

組成式 : C₂₈H₂₈N₂O₅ · 1.0 HCl · 1.0 H₂O

計算値 : C:63.81, H:5.93, N:5.32, Cl:6.73

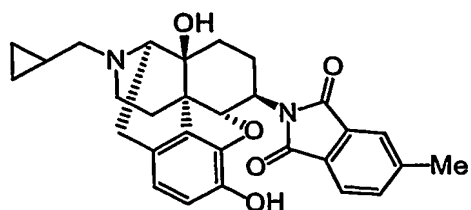
実測値 : C:63.72, H:6.03, N:5.40, Cl:6.49

Mass (EI) : 472 (M⁺)

25 実施例12

N-(17-シクロプロピルメチル-4,5α-エポキシ-3,14-ジヒドロキシ-モルヒナ

ン-6β-イル)-4-メチルフタルイミド・塩酸塩（化合物 12）の合成



12

実施例 11 記載の方法に準じて、フタル酸無水物の代わりに 4-メチルフタル酸
5 無水物を用いて、表題化合物 12 のフリー体 219 mg（収率 77%）を得た。これを
塩酸塩として表題化合物 12 を得た。

¹H-NMR (ppm) (300 MHz, CDCl₃)

7.67 (1H, d, J = 7.7 Hz), 7.61 (1H, s), 7.46 (1H, d, J = 7.7 Hz), 6.76
(1H, d, J = 7.9 Hz), 6.62 (1H, d, J = 7.9 Hz), 5.17 (1H, d, J = 8.2 Hz),
10 4.0-4.1 (1H, m), 3.10 (1H, d, J = 5.8 Hz), 3.04 (1H, d, J = 18.4 Hz),
2.60-2.85 (3H, m), 2.49 (3H, s), 2.35-2.4 (3H, m), 2.13 (1H, dt, J =
12.0, 3.5 Hz), 1.4-1.7 (4H, m), 0.8-0.9 (1H, m), 0.5-0.6 (2H, m), 0.1-
0.2 (2H, m) (フリー体)

IR (cm⁻¹) (KBr)

15 3401, 1769, 1707, 1618, 1504, 1464, 1429, 1376, 1324, 1240, 1188,
1100, 1074, 1032

元素分析値

組成式 : C₂₉H₃₀N₂O₅ · 1.0 HCl · 0.9 H₂O

計算値 : C:64.59, H:6.13, N:5.19, Cl:6.57

20 実測値 : C:64.88, H:6.21, N:5.28, Cl:6.25

Mass (EI) : 486 (M⁺)

実施例13

N-(17-アリル-4,5α-エポキシ-3,14-ジヒドロキシ-モルヒナン-6β-イル)-フ
タルイミド・酒石酸塩（化合物 13）の合成

13

実施例 11 記載の方法に準じて、6 β -ナルトレキサミンの代わりに 6 β -ナロキサミンを用いて、表題化合物 13 のフリー体 24 mg (収率 34%)を得た。これを酒石酸塩として表題化合物 13 を得た。

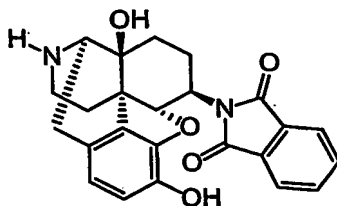
$^1\text{H-NMR}$ (ppm) (300 MHz, CDCl_3)

7.75–7.8 (2H, m), 7.6–7.7 (2H, m), 6.72 (1H, d, $J = 8.2$ Hz), 6.59 (1H, d, $J = 8.2$ Hz), 5.7–5.8 (1H, m), 5.1–5.2 (3H, m), 4.0–4.05 (1H, m), 3.0–3.1 (3H, m), 2.45–2.9 (5H, m), 2.0–2.3 (2H, m), 1.6–1.7 (1H, m), 1.4–1.5 (2H, m) (フリー体)

Mass (ESI) : 459 ($\text{M}^+ + 1$)

実施例 14

N-(4,5 α -エポキシ-3,14-ジヒドロキシ-モルヒナン-6 β -イル)-フタルイミド・酒石酸塩 (化合物 14) の合成

14

実施例 13 記載の方法で製造した *N*-(17-アリル-4,5 α -エポキシ-3,14-ジヒドロキシ-モルヒナン-6 β -イル)-フタルイミド 300 mg (0.65 mmol) をアセトニトリル 8 mL、1,2-ジクロロエタン 4 mL、そして水 2 mL の混合溶液に溶解させ、 $(\text{Ph}_3\text{P})_3\text{RhCl}$ 120 mg (0.13 mmol) を加えて、100 $^\circ\text{C}$ にて 18 時間加熱還流した。反応液を室温に放冷し、反応混合液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えてクロロホルムにて抽出した。有機層を合わせて、飽和食塩水にて洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、濃縮して粗生成物を得た。得られた粗生成物をシリカゲ

ルカラムクロマトグラフィーにて精製し、表題化合物 14 のフリー体 120 mg (収率 44%) を得た。これを酒石酸塩として表題化合物 14 を得た。

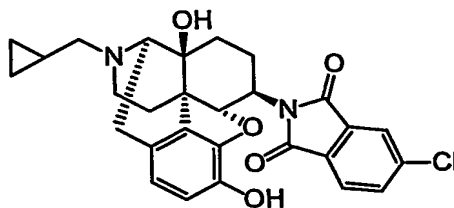
$^1\text{H-NMR}$ (ppm) (300 MHz, CDCl_3)

7.8–7.9 (2H, m), 7.7–7.8 (2H, m), 6.73 (1H, d, $J = 8.2$ Hz), 6.60 (1H, d, $J = 8.2$ Hz), 5.06 (1H, d, $J = 8.2$ Hz), 4.0–4.1 (1H, m), 2.9–3.1 (3H, m), 2.2–2.7 (6H, m), 1.4–1.65 (4H, m) (フリー体)

Mass (ESI) : 419 ($\text{M}^+ + 1$)

実施例15

N-(17-シクロプロピルメチル-4,5 α -エポキシ-3,14-ジヒドロキシ-モルヒナ
ン-6 β -イル)-4-クロロフタルイミド・酒石酸塩 (化合物 15) の合成



15

実施例 11 記載の方法に準じて、フタル酸無水物の代わりに 4-クロロフタル酸無水物を用いて、表題化合物 15 のフリー体 91 mg (収率 77%) を得た。これを酒石酸塩として表題化合物 15 を得た。

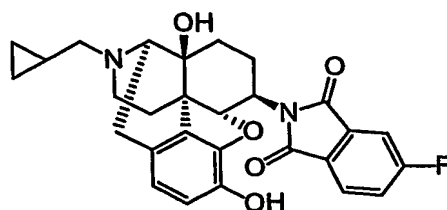
$^1\text{H-NMR}$ (ppm) (300 MHz, CDCl_3)

7.75–7.8 (2H, m), 7.65–7.7 (1H, m), 6.76 (1H, d, $J = 8.2$ Hz), 6.62 (1H, d, $J = 8.2$ Hz), 5.14 (1H, d, $J = 8.2$ Hz), 4.0–4.1 (1H, m), 3.11 (1H, d, $J = 5.6$ Hz), 3.05 (1H, d, $J = 18.8$ Hz), 2.6–2.8 (3H, m), 2.3–2.4 (3H, m), 2.14 (1H, dt, $J = 12.0, 3.5$ Hz), 1.4–1.7 (4H, m), 0.8–0.9 (1H, m), 0.5–0.6 (2H, m), 0.1–0.2 (2H, m) (フリー体)

Mass (ESI) : 507 ($\text{M}^+ + 1$)

実施例16

N-(17-シクロプロピルメチル-4,5 α -エポキシ-3,14-ジヒドロキシ-モルヒナ
ン-6 β -イル)-4-フルオロフタルイミド・酒石酸塩 (化合物 16) の合成

16

実施例 11 記載の方法に準じて、フタル酸無水物の代わりに 4-フルオロフタル酸無水物を用いて、表題化合物 16 のフリー体 80 mg (収率 70%)を得た。これを

5 酒石酸塩として表題化合物 16を得た。

¹H-NMR (ppm) (300 MHz, CDCl₃)

7.75–7.85 (1H, m), 7.47 (1H, m), 7.3–7.4 (1H, m), 6.72 (1H, d, J = 7.9 Hz), 6.58 (1H, d, J = 8.2 Hz), 5.10 (1H, d, J = 8.2 Hz), 3.95–4.05 (1H, m), 3.07 (1H, d, J = 5.9 Hz), 3.02 (1H, d, J = 18.8 Hz), 2.55–2.8 (3H, m), 2.35–2.4 (3H, m), 2.10 (1H, dt, J = 12.0, 3.5 Hz), 1.4–1.7 (4H, m), 0.8–0.9 (1H, m), 0.5–0.6 (2H, m), 0.1–0.2 (2H, m) (フリー体)

10

Mass (ESI) : 491 (M⁺+1)

実施例17

N-(17-シクロプロピルメチル-4,5 α -エポキシ-3,14-ジヒドロキシ-モルヒナ

15 ン-6 β -イル)-3-フルオロフタルイミド・酒石酸塩 (化合物 17) の合成

17

実施例 11 記載の方法に準じて、フタル酸無水物の代わりに 3-フルオロフタル酸無水物を用いて、表題化合物 17 のフリー体 123 mg (収率 57%)を得た。これ

20 を酒石酸塩として表題化合物 17を得た。

¹H-NMR (ppm) (300 MHz, CDCl₃)

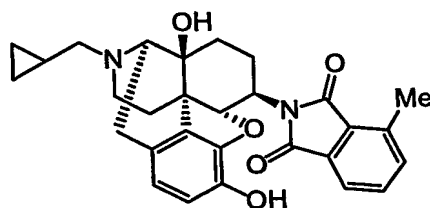
7.65–7.75 (2H, m), 7.35–7.4 (1H, m), 6.76 (1H, d, J = 7.9 Hz), 6.62 (1H, d, J = 8.2 Hz), 5.15 (1H, d, J = 8.2 Hz), 4.0–4.1 (1H, m), 3.11 (1H,

d, $J = 5.8$ Hz), 3.05 (1H, d, $J = 18.5$ Hz), 2.60–2.85 (3H, m), 2.35–2.4 (3H, m), 2.13 (1H, dt, $J = 12.0, 3.5$ Hz), 1.4–1.7 (4H, m), 0.8–0.9 (1H, m), 0.5–0.6 (2H, m), 0.1–0.2 (2H, m) (フリー体)

Mass (ESI) : 491 ($M^+ + 1$)

5 実施例18

N-(17-シクロプロピルメチル-4,5 α -エポキシ-3,14-ジヒドロキシ-モルヒナン-6 β -イル)-3-メチルフタルイミド・酒石酸塩 (化合物 18) の合成



18

- 10 実施例 11 記載の方法に準じて、フタル酸無水物の代わりに 3-メチルフタル酸無水物を用いて、表題化合物 18 のフリー体 108 mg (収率 51%)を得た。これを酒石酸塩として表題化合物 18 を得た。

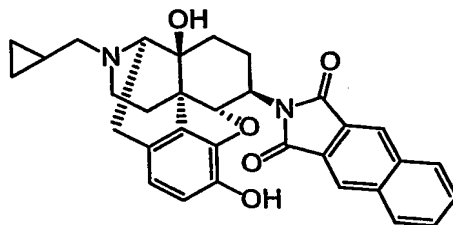
$^1\text{H-NMR}$ (ppm) (300 MHz, CDCl_3)

- 15 7.67 (1H, d, $J = 7.3$ Hz), 7.56 (1H, t, $J = 7.3$ Hz), 7.45 (1H, d, $J = 7.3$ Hz), 6.75 (1H, d, $J = 8.2$ Hz), 6.62 (1H, d, $J = 7.9$ Hz), 5.18 (1H, d, $J = 8.2$ Hz), 4.0–4.1 (1H, m), 3.11 (1H, d, $J = 5.6$ Hz), 3.05 (1H, d, $J = 18.5$ Hz), 2.60–2.85 (3H, m), 2.69 (3H, s), 2.35–2.4 (3H, m), 2.14 (1H, dt, $J = 12.0, 3.5$ Hz), 1.4–1.7 (4H, m), 0.8–0.9 (1H, m), 0.5–0.6 (2H, m), 0.1–0.2 (2H, m) (フリー体)

- 20 Mass (ESI) : 487 ($M^+ + 1$)

実施例19

N-(17-シクロプロピルメチル-4,5 α -エポキシ-3,14-ジヒドロキシ-モルヒナン-6 β -イル)-ナフタレンジカルボン酸イミド・塩酸塩 (化合物 19) の合成

19

実施例 11 記載の方法に準じて、フタル酸無水物の代わりにナフタレンジカルボン酸無水物を用いて、表題化合物 19 のフリー体 263 mg (収率 86%)を得た。

5 これを塩酸塩として表題化合物 19を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (ppm) (300 MHz, CDCl_3)

8.17 (2H, s), 7.95–8.00 (2H, m), 7.68–7.72 (2H, m), 6.78 (1H, d, $J = 8.0$ Hz), 6.63 (1H, d, $J = 8.3$ Hz), 5.28 (1H, d, $J = 8.2$ Hz), 4.1–4.2 (1H, m), 3.12 (1H, d, $J = 5.8$ Hz), 3.06 (1H, d, $J = 18.4$ Hz), 2.60–2.85 (3H, m), 2.35–2.4 (3H, m), 2.15 (1H, dt, $J = 12.0, 3.5$ Hz), 1.4–1.7 (4H, m), 0.8–0.9 (1H, m), 0.5–0.6 (2H, m), 0.1–0.2 (2H, m) (フリー体)

IR (cm^{-1}) (KBr)

3320, 1762, 1699, 1638, 1504, 1448, 1426, 1371, 1240, 1151, 1113, 1056, 1031, 1011

15 元素分析値

組成式 : $\text{C}_{32}\text{H}_{30}\text{N}_2\text{O}_5 \cdot 1.0 \text{ HCl} \cdot 0.6 \text{ H}_2\text{O}$

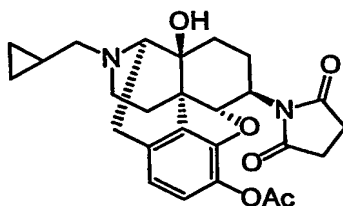
計算値 : C:67.45, H:5.70, N:4.92, Cl:6.22

実測値 : C:67.25, H:5.92, N:5.05, Cl:6.42

Mass (EI) : 522 (M^+)

20 実施例20

N-(3-アセトキシ-17-シクロプロピルメチル-4,5 α -エポキシ-14-ヒドロキシ-モルヒナン-6 β -イル)-コハク酸イミド (化合物 220) の合成



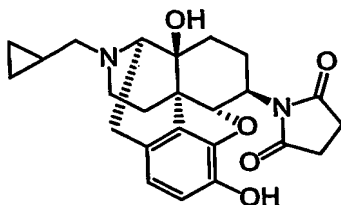
220

5. 6β -ナルトレキサミン 300 mg (0.88 mmol) をクロロホルム 10 mL に溶解させ、コハク酸無水物 92 mg (0.92 mmol) を加えた後、室温で 2 時間攪拌した。その後、その反応液に無水酢酸 305 mg (2.82 mmol)、トリエチルアミン 286 mg (2.82 mmol) を加えた後、15 時間加熱還流した。反応液を室温に放冷し、反応混合液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えてクロロホルムにて抽出した。有機層を合わせて、飽和食塩水にて洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、濃縮して粗生成物を得た。得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、表題化合物 258 mg (収率 63%) を得た。

10 Mass (EI) : 466 (M^+)

実施例20-2

N-(17-シクロプロピルメチル-4,5 α -エポキシ-3,14-ジヒドロキシ-モルヒナン-6 β -イル)-コハク酸イミド・酒石酸塩 (化合物 20) の合成

20

15

実施例20-1で得られた *N*-(3-アセトキシ-17-シクロプロピルメチル-4,5 α -エポキシ-14-ヒドロキシ-モルヒナン-6 β -イル)-コハク酸イミド 221 mg (0.47 mmol) をメタノール 10 mL に溶解させ、28%アンモニア水溶液 1 mL を 0 °C にて加えて 1 時間攪拌した。その後、この反応混合液にクロロホルムを加えて抽出した。有機層を合わせて、飽和食塩水にて洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、濃縮して粗生成物を得た。得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、表題化合物 20 のフリー体 190 mg (収率 95%) を得た。これを酒石酸塩として表題化合物 20 を得た。

20

$^1\text{H-NMR}$ (ppm) (300 MHz, CDCl_3)

25

6.72 (1H, d, $J = 8.2$ Hz), 6.59 (1H, d, $J = 8.2$ Hz), 5.16 (1H, d, $J = 8.2$ Hz), 3.9-4.0 (1H, m), 3.07 (1H, d, $J = 5.8$ Hz), 3.02 (1H, d, $J =$

18.7 Hz), 2.55-2.85 (6H, m), 2.25-2.40 (4H, m), 2.11 (1H, dt, $J = 12.0$, 3.5 Hz), 1.6-1.7 (1H, m), 1.3-1.5 (3H, m), 0.8-0.9 (1H, m), 0.5-0.6 (2H, m), 0.1-0.2 (2H, m) (フリー体)

IR (cm^{-1}) (KBr)

5 3322, 1772, 1697, 1603, 1502, 1459, 1385, 1328, 1198, 1175, 1128, 1066, 1036, 1005

元素分析値

組成式: $\text{C}_{24}\text{H}_{28}\text{N}_2\text{O}_5 \cdot 0.5 \text{C}_4\text{H}_6\text{O}_6 \cdot 1.6 \text{H}_2\text{O}$

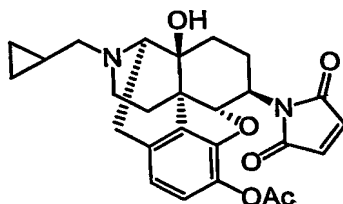
計算値: C:59.10, H:6.52, N:5.30

10 実測値: C:59.03, H:6.54, N:5.29

Mass (EI) : 424 (M^+)

実施例21-1

N-(3-アセトキシ-17-シクロプロピルメチル-4,5 α -エポキシ-14-ヒドロキシ-モルヒナン-6 β -イル)-マレイミド (化合物 121) の合成



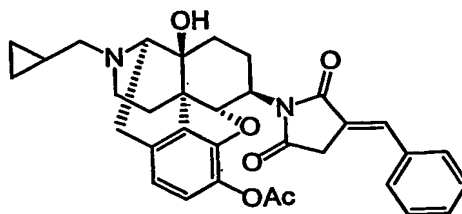
121

実施例 20-1 記載の方法に準じてコハク酸無水物の代わりにマレイン酸無水物を用いて表題化合物 200 mg (収率 75%)を得た。

Mass (EI) : 464 (M^+)

20 実施例21-2

N-(3-アセトキシ-17-シクロプロピルメチル-4,5 α -エポキシ-14-ヒドロキシ-モルヒナン-6 β -イル)-2-ベンジリデン-コハク酸イミド (化合物 221) の合成



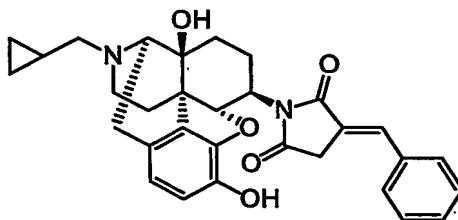
221

実施例 21-1 で得られた *N*-(3-アセトキシ-17-シクロプロピルメチル-4,5 α -エポキシ-14-ヒドロキシ-モルヒナン-6 β -イル)-マレイミド 200 mg (0.43 mmol) を THF 5 mL に溶解させ、ニトロメチルベンゼン 85 mg (0.62 mmol)、DBU 66 mg (0.43 mmol) を加えた後、室温にて 1 時間攪拌した。その後、反応混合液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えてクロロホルムにて抽出した。有機層を合わせて、飽和食塩水にて洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、濃縮して粗生成物を得た。得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、表題化合物 196 mg (収率 82%) を得た。

10 Mass (EI) : 554 (M⁺)

実施例21-3

N-(17-シクロプロピルメチル-4,5 α -エポキシ-3,14-ジヒドロキシ-モルヒナン-6 β -イル)-2-ベンジリデン-コハク酸イミド・酒石酸塩 (化合物21) の合成



21

実施例21-2で得られた *N*-(3-アセトキシ-17-シクロプロピルメチル-4,5 α -エポキシ-14-ヒドロキシ-モルヒナン-6 β -イル)-2-ベンジリデン-コハク酸イミド 195 mg (0.35 mmol) をメタノール 10 mL に溶解させ、28%アンモニア水溶液 1 mL を 0 °C にて加えて 1 時間攪拌した。その後、この反応混合液にクロロホルムを加えて抽出した。有機層を合わせて、飽和食塩水にて洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、濃縮して粗生成物を得た。得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、表題化合物21のフリー体 170 mg (収率 95%) を得た。これを酒石酸塩として表題化合物21を得た。

¹H-NMR (ppm) (300 MHz, CDCl₃)

7.40-7.45 (6H, m), 6.75 (1H, d, J = 8.0 Hz), 6.60 (1H, d, J = 8.2 Hz), 5.26 (1H, d, J = 8.2 Hz), 4.0-4.1 (1H, m), 3.57 (2H, s), 3.08 (1H, d, J

= 5.5 Hz), 3.03 (1H, d, J = 18.7 Hz), 2.55-2.80 (3H, m), 2.2-2.4 (3H, m), 2.10 (1H, dt, J = 12.0, 3.5 Hz), 1.6-1.7 (1H, m), 1.3-1.5 (3H, m), 0.8-0.9 (1H, m), 0.5-0.6 (2H, m), 0.1-0.2 (2H, m) (フリー体)

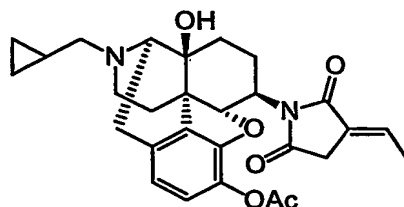
IR (cm⁻¹) (KBr)

5 3319, 1762, 1700, 1654, 1503, 1450, 1378, 1308, 1265, 1218, 1194, 1174, 1134, 1068

Mass (EI) : 512 (M⁺)

実施例22-1

10 *N*-(3-アセトキシ-17-シクロプロピルメチル-4,5 α -エポキシ-14-ヒドロキシ-
モルヒナン-6 β -イル)-2-エチリデン-コハク酸イミド (化合物 222) の合成



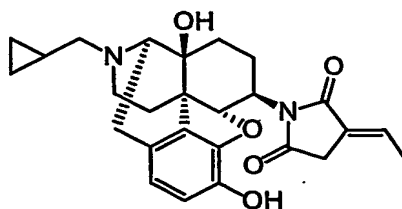
222

実施例 21-2 記載の方法に準じて、ニトロメチルベンゼンの代わりにニトロエタンを用いて、表題化合物 192 mg (収率 45%)を得た。

15 Mass (EI) : 492 (M⁺)

実施例22-2

N-(17-シクロプロピルメチル-4,5 α -エポキシ-3,14-ジヒドロキシ-モルヒナン-6 β -イル)-2-エチリデン-コハク酸イミド・酒石酸塩 (化合物 22) の合成



22

20 実施例 21-3 記載の方法に準じて、実施例 22-1 で得られた *N*-(3-アセトキシ-17-シクロプロピルメチル-4,5 α -エポキシ-14-ヒドロキシ-モルヒナン-6 β -イル)-2-エチリデン-コハク酸イミド 160 mg を用いて、表題化合物 22 のフリー体

146 mg (収率 95%)を得た。これ酒石酸塩として表題化合物 22を得た。

¹H-NMR (ppm) (300 MHz, CDCl₃)

6.80-6.85 (1H, m), 6.74 (1H, d, J = 8.1 Hz), 6.60 (1H, d, J = 8.1 Hz),
5.18 (1H, d, J = 8.2 Hz), 3.98-4.03 (1H, m), 3.24 (2H, s), 3.08 (1H, d,
5 J = 5.5 Hz), 3.03 (1H, d, J = 18.3 Hz), 2.55-2.80 (3H, m), 2.25-2.40 (3H,
m), 2.12 (1H, dt, J = 12.0, 3.5 Hz), 1.87 (3H, d, J = 7.0 Hz), 1.6-1.7
(1H, m), 1.3-1.5 (3H, m), 0.8-0.9 (1H, m), 0.5-0.6 (2H, m), 0.1-0.2 (2H,
m) (フリー体)

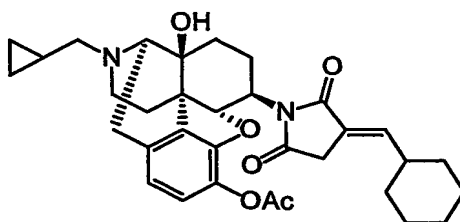
IR (cm⁻¹) (KBr)

10 3315, 1762, 1702, 1676, 1609, 1503, 1378, 1309, 1265, 1206, 1152,
1128, 1067, 1033

Mass (EI) : 450 (M⁺)

実施例23-1

15 *N*-(3-アセトキシ-17-シクロプロピルメチル-4,5 α -エポキシ-14-ヒドロキシ-
モルヒナン-6 β -イル)-2-シクロヘキシルメチリデン-コハク酸イミド (化合物
223) の合成



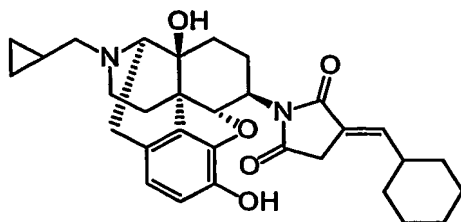
223

20 実施例 21-2 記載の方法に準じて、ニトロメチルベンゼンの代わりにニトロメ
チルシクロヘキサンを用いて、表題化合物 120 mg (収率 50%)を得た。

Mass (EI) : 560 (M⁺)

実施例23-2

25 *N*-(17-シクロプロピルメチル-4,5 α -エポキシ-3,14-ジヒドロキシ-モルヒナ
ン-6 β -イル)-2-シクロヘキシルメチリデン-コハク酸イミド・酒石酸塩 (化合物
23) の合成

23

実施例 21-3 記載の方法に準じて、実施例 23-1 で得られた *N*-(3-アセトキシ-17-シクロプロピルメチル-4,5 α -エポキシ-14-ヒドロキシ-モルヒナン-6 β -イル)-2-シクロヘキシルメチリデン-コハク酸イミド 120 mg を用いて、表題化合物 23 のフリー体 107 mg (収率 96%) を得た。これを酒石酸塩として表題化合物 23 を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (ppm) (300 MHz, CDCl_3)

6.71 (1H, d, $J = 8.2$ Hz), 6.60-6.65 (1H, m), 6.58 (1H, d, $J = 8.2$ Hz),
 5.16 (1H, d, $J = 8.2$ Hz), 3.95-4.05 (1H, m), 3.23 (2H, d, $J = 1.9$ Hz),
 3.07 (1H, d, $J = 5.8$ Hz), 3.02 (1H, d, $J = 18.7$ Hz), 2.55-2.80 (3H, m),
 2.25-2.40 (3H, m), 2.05-2.20 (2H, m), 1.6-1.8 (6H, m), 1.1-1.5 (8H, m),
 0.8-0.9 (1H, m), 0.5-0.6 (2H, m), 0.1-0.2 (2H, m) (フリー体)

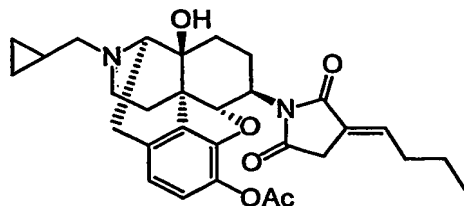
IR (cm^{-1}) (KBr)

3319, 2927, 1763, 1701, 1671, 1617, 1507, 1377, 1309, 1266, 1197,
 1132, 1067, 1032

Mass (EI) : 518 (M^+)

実施例24-1

N-(3-アセトキシ-17-シクロプロピルメチル-4,5 α -エポキシ-14-ヒドロキシ-モルヒナン-6 β -イル)-2-ブチリデン-コハク酸イミド (化合物 224) の合成

224

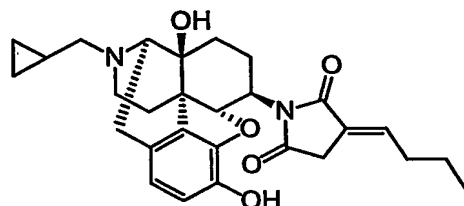
実施例 21-2 記載の方法に準じて、ニトロメチルベンゼンの代わりにニトロブ

タンを用いて、表題化合物 535 mg (収率 96%) を得た。

Mass (EI) : 520 (M^+)

実施例24-2

5 *N*-(17-シクロプロピルメチル-4,5 α -エポキシ-3,14-ジヒドロキシ-モルヒナン-6 β -イル)-2-ブチリデン-コハク酸イミド・酒石酸塩 (化合物 24) の合成



24

10 実施例 21-3 記載の方法に準じて、実施例 24-1 で得られた *N*-(3-アセトキシ-17-シクロプロピルメチル-4,5 α -エポキシ-14-ヒドロキシ-モルヒナン-6 β -イル)-2-ブチリデン-コハク酸イミド 535 mg を用いて、表題化合物 24 のフリー体 286 mg (収率 58%) を得た。これを酒石酸塩として表題化合物 24 を得た。

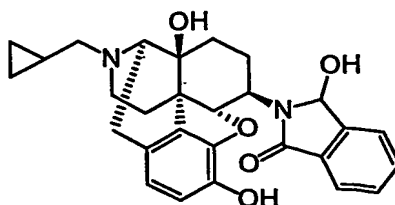
$^1\text{H-NMR}$ (ppm) (300 MHz, CDCl_3)

15 6.77-6.85 (1H, m), 6.73 (1H, d, $J = 8.0$ Hz), 6.59 (1H, d, $J = 8.2$ Hz), 5.16 (1H, d, $J = 8.2$ Hz), 3.95-4.05 (1H, m), 3.22 (2H, s), 3.08 (1H, d, $J = 5.8$ Hz), 3.03 (1H, d, $J = 18.7$ Hz), 2.55-2.80 (3H, m), 2.25-2.40 (3H, m), 2.05-2.20 (3H, m), 1.3-1.7 (6H, m), 0.96 (3H, t, $J = 7.4$ Hz), 0.8-0.9 (1H, m), 0.5-0.6 (2H, m), 0.1-0.2 (2H, m) (フリー体)

Mass (EI) : 478 (M^+)

実施例25

20 2-(17-シクロプロピルメチル-4,5 α -エポキシ-3,14-ジヒドロキシ-モルヒナン-6 β -イル)-3-ヒドロキシ-2,3-ジヒドロ-イソインドール-1-オン (ジアステレオマー混合物)・酒石酸塩 (化合物 25) の合成



25

実施例 11 記載の方法で製造した *N*-(17-シクロプロピルメチル-4,5 α -エポキシ-3,14-ジヒドロキシ-モルヒナン-6 β -イル)-フタルイミド 156 mg (0.33 mmol) をメタノール 5 mL、クロロホルム 5 mL の混合溶液に溶解させ、水素化ホウ素ナトリウム 61 mg (1.61 mmol) を 0 °C にて加えて 2 時間撹拌した。その後、反応混合液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えてクロロホルムにて抽出した。有機層を合わせて、飽和食塩水にて洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、濃縮して粗生成物を得た。得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、表題化合物 25 のフリー体 130 mg (収率 83%) を得た。これを酒石酸塩として表題化合物 25 を得た。

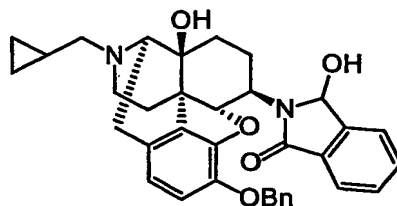
¹H-NMR (ppm) (300 MHz, CDCl₃)

7.35–7.65 (4H, m), 6.68 (0.5H, d, J = 8.2 Hz), 6.63 (0.5H, d, J = 8.2 Hz), 6.56 (0.5H, d, J = 8.2 Hz), 6.51 (0.5H, d, J = 8.2 Hz), 6.07 (1.5H, s), 5.81 (1.5H, s), 5.39 (0.5H, d, J = 8.2 Hz), 5.22 (0.5H, d, J = 8.0 Hz), 4.70 (1H, dd, J = 6.0, 3.3 Hz), 4.0–4.1 (0.5H, m), 3.6–3.7 (0.5H, m), 2.95–3.05 (2H, m), 2.4–2.7 (3H, m), 2.2–2.4 (2H, m), 2.0–2.1 (2H, m), 1.6–1.7 (1H, m), 1.2–1.6 (3H, m), 0.8–0.9 (1H, m), 0.5–0.6 (2H, m), 0.1–0.2 (2H, m) (フリー体)

Mass (EI) : 474 (M⁺)

実施例26-1 (27-1)

2-(3-ベンジルオキシ-17-シクロプロピルメチル-4,5 α -エポキシ-14-ヒドロキシ-モルヒナン-6 β -イル)-3-ヒドロキシ-2,3-ジヒドロ-イソインドール-1-オン (ジアステレオマー混合物) (化合物 126) の合成

126

実施例 11 記載の方法で製造した *N*-(17-シクロプロピルメチル-4,5 α -エポキシ

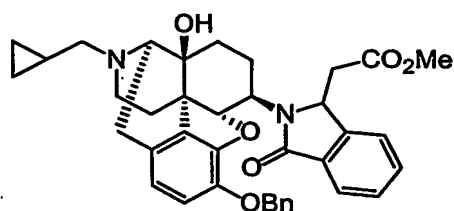
シ-3,14-ジヒドロキシ-モルヒナン-6 β -イル)-フタルイミド 2.00 g (4.23 mmol)を DMF 20 mL に溶解させ、炭酸カリウム 1.76 g (12.7 mmol)、ペンジルプロマイド 0.5 mL (4.70 mmol)を加えた後、室温にて 18 時間攪拌した。その後、この反応混合液に水 40 mL を加えて酢酸エチルにて抽出した。有機層を合わせて、水、飽和食塩水にて洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、濃縮して粗生成物を得た。

次に得られた粗生成物をメタノール 30 mL、クロロホルム 10 mLの混合溶液に溶解させ、水素化ホウ素ナトリウム 161 mg (4.26 mmol)を 0 °Cにて加えて2時間攪拌した。その後、反応混合液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えてクロロホルムにて抽出した。有機層を合わせて、飽和食塩水にて洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、濃縮して粗生成物を得た。得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、表題化合物 1.90 g (2 steps 収率 80%)を得た。

Mass (EI) : 564 (M⁺)

実施例26-2、27-2

2-(3-ベンジルオキシ-17-シクロプロピルメチル-4,5 α -エポキシ-14-ヒドロキシ-モルヒナン-6 β -イル)-2,3-ジヒドロ-3-メトキシカルボニルメチル-イソインドール-1-オン (化合物226および227) の合成



226および227

実施例26-1で得られた2-(3-ベンジルオキシ-17-シクロプロピルメチル-4,5 α -エポキシ-14-ヒドロキシ-モルヒナン-6 β -イル)-3-ヒドロキシ-2,3-ジヒドロ-イソインドール-1-オン 200 mg (0.35 mmol)をトルエン 10 mLに溶解させ、(カルボメトキシメチレン)トリフェニルホスホラン 147 mg (0.43 mmol)を加えて15時間加熱還流した。その後、反応混合液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えて酢酸エチルにて抽出した。有機層を合わせて、飽和食塩水にて洗浄し、無

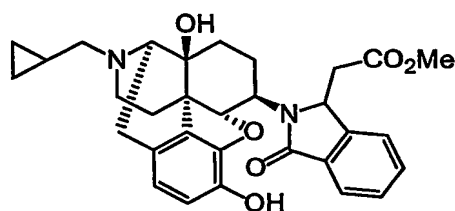
水硫酸マグネシウムで乾燥後、濃縮して粗生成物を得た。得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、表題化合物を低極性成分 33 mg、および高極性成分 38 mg（各収率 15 および 17%）として得た。

低極性成分：Mass (EI) : 620 (M^+)

5 高極性成分：Mass (EI) : 620 (M^+)

実施例 26-3、27-3

2-(17-シクロプロピルメチル-4,5 α -エポキシ-3,14-ジヒドロキシ-モルヒナン-6 β -イル)-2,3-ジヒドロ-3-メトキシカルボニルメチル-イソインドール-1-オン・酒石酸塩（化合物 26 および 27）の合成



26 および 27

実施例 26-2 で得られた 2-(3-ベンジルオキシ-17-シクロプロピルメチル-4,5 α -エポキシ-14-ヒドロキシ-モルヒナン-6 β -イル)-2,3-ジヒドロ-3-メトキシカルボニルメチル-イソインドール-1-オンの低極性成分 33 mg (0.05 mmol) をメタノール 4 mL に溶解させ、Pd/C 19 mg を加えた後、水素雰囲気下で室温にて 20 時間攪拌した。その後反応混合液をセライトろ過し、ろ液を濃縮して粗生成物を得た。得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、表題化合物 26 のフリー体 15 mg（収率 54%）を得た。これを酒石酸塩として表題化合物 26 を得た。

20 $^1\text{H-NMR}$ (ppm) (300 MHz, CDCl_3)

7.84 (1H, d, $J = 6.8$ Hz), 7.53 (1H, d, $J = 7.4$ Hz), 7.46 (1H, t, $J = 6.8$ Hz), 7.36 (1H, d, $J = 7.4$ Hz), 6.75 (1H, d, $J = 8.2$ Hz), 6.60 (1H, d, $J = 8.0$ Hz), 5.43 (1H, d, $J = 8.0$ Hz), 4.70 (1H, dd, $J = 6.0, 3.3$ Hz), 3.57 (3H, s), 3.2-3.3 (1H, m), 3.05-3.15 (2H, m), 3.03 (1H, d, $J = 18.8$ Hz), 2.8-2.9 (2H, m), 2.63 (2H, dt, $J = 18.6, 5.5$ Hz), 2.3-2.4 (3H, m), 2.11 (1H, dt, $J = 12.0, 3.5$ Hz), 1.6-1.7 (1H, m), 1.4-1.5 (3H, m), 0.8-

0.9 (1H, m), 0.5-0.6 (2H, m), 0.1-0.2 (2H, m) (フリー体)

Mass (EI) : 530 (M^+)

一方、実施例27-2で得られた2-(3-ベンジルオキシ-17-シクロプロピルメチル-4,5 α -エポキシ-14-ヒドロキシ-モルヒナン-6 β -イル)-2,3-ジヒドロ-3-メトキシカルボニルメチル-イソインドール-1-オンの高極性成分 38 mg (0.06 mmol) をメタノール 4 mLに溶解させ、Pd/C 20 mgを加えた後、水素雰囲気下で室温にて20時間攪拌した。その後反応混合液をセライトろ過し、ろ液を濃縮して粗生成物を得た。得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、表題化合物27のフリー体 17 mg (収率 53%) を得た。これを酒石酸塩として表題化合物27を得た。

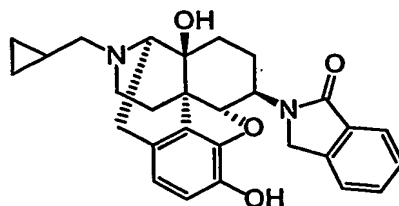
$^1\text{H-NMR}$ (ppm) (300 MHz, CDCl_3)

7.83 (1H, d, $J = 6.6$ Hz), 7.4-7.5 (2H, m), 7.35 (1H, d, $J = 7.4$ Hz), 6.78 (1H, d, $J = 8.2$ Hz), 6.60 (1H, d, $J = 8.0$ Hz), 5.12 (1H, d, $J = 8.0$ Hz), 5.05 (1H, dd, $J = 7.3, 5.5$ Hz), 3.61 (3H, s), 3.4-3.5 (1H, m), 3.09 (1H, d, $J = 5.5$ Hz), 3.04 (1H, d, $J = 18.7$ Hz), 2.8-2.9 (2H, m), 2.5-2.7 (3H, m), 2.2-2.4 (3H, m), 2.11 (1H, dt, $J = 12.0, 3.5$ Hz), 1.6-1.7 (1H, m), 1.4-1.5 (3H, m), 0.8-0.9 (1H, m), 0.5-0.6 (2H, m), 0.1-0.2 (2H, m) (フリー体)

Mass (EI) : 530 (M^+)

20 実施例28

2-(17-シクロプロピルメチル-4,5 α -エポキシ-3,14-ジヒドロキシ-モルヒナン-6 β -イル)-2,3-ジヒドロ-イソインドール-1-オン・酒石酸塩 (化合物 28) の合成



28

実施例 25 の方法で製造した 2-(17-シクロプロピルメチル-4,5 α -エポキシ-

3,14-ジヒドロキシ-モルヒナン-6 β -イル)-3-ヒドロキシ-2,3-ジヒドロ-イソインドール-1-オン (ジアステレオマー混合物) 150 mg (0.32 mmol) を塩化メチレン 7 mL、クロロホルム 25 mL の混合溶液に溶解させ、三フッ化ホウ素エーテル錯体 0.22 mL (1.73 mmol)、トリエチルシラン 0.28 mL (1.73 mmol) を 0 °C で加えて 22 時間攪拌した。その後、反応混合液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えてクロロホルムにて抽出した。有機層を合わせて、飽和食塩水にて洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、濃縮して粗生成物を得た。得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、表題化合物 28 のフリー体 55 mg (収率 38%) を得た。これを酒石酸塩として表題化合物 28 を得た。

¹H-NMR (ppm) (300 MHz, CDCl₃)

7.85 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.58–7.45 (m, 3H), 6.79 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 6.62 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 4.68 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 4.52 (d, J = 16.8 Hz, 1H), 4.44 (d, J = 16.8 Hz, 1H), 4.27 (ddd, J = 12.6, 8.2, 4.4 Hz, 1H), 3.11 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 3.06 (d, J = 18.4 Hz, 1H), 2.70–2.59 (m, 2H), 2.39 (d, J = 6.6 Hz, 2H), 2.31–2.12 (m, 3H), 1.72–1.49 (m, 4H), 0.93–0.79 (m, 1H), 0.58–0.50 (m, 2H), 0.17–0.11 (m, 2H) (フリー体)

IR (cm⁻¹) (KBr)

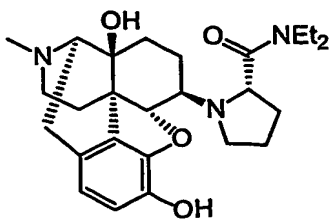
3075, 3004, 2925, 2818, 1658, 1622, 1498, 1455, 1377, 1330, 1307, 1279, 1228, 1188, 1153, 1117, 1069, 1051, 1034, 981, 943, 919, 884, 859,

740

Mass (EI) : 458 (M⁺)

実施例 29

1-(4,5 α -エポキシ-3,14-ジヒドロキシ-17-メチル-モルヒナン-6 β -イル)-ピロリジン-(2*S*)-カルボン酸ジエチルアミド・酒石酸塩 (化合物 29) の合成



29

オキシモルフォン 300 mg (1.00 mmol)、安息香酸 244 mg (2.00 mmol) をトルエン 15 ml に溶解させ、(S)-プロリンジエチルアミド 200 mg (1.17 mmol) を加えたのち、145 °C の油浴にて水を共沸除去しながら 12 時間加熱還流した。反応溶液を室温に放冷したのち、シアノ水素化ホウ素ナトリウム 188 mg (3.00 mmol) のメタノール溶液 10 mL を加えて、室温で 3 時間撹拌した。その反応混合液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えて酢酸エチルにて抽出した。有機層を合わせて飽和食塩水にて洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、濃縮して粗生成物を得た。得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、表題化合物 29 のフリー体 202 mg (収率 44%) を得た。これを酒石酸塩として表題化合物 29 を得た。

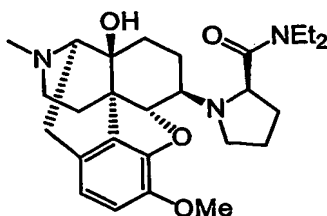
¹H-NMR (ppm) (300 MHz, CDCl₃)

6.69 (1H, d, J = 8.2 Hz), 6.52 (1H, d, J = 8.2 Hz), 4.52 (1H, d, J = 8.0 Hz), 3.15–3.60 (6H, m), 3.09 (1H, d, J = 18.4 Hz), 2.6–2.7 (2H, m), 2.51 (1H, dd, J = 18.2, 5.9 Hz), 2.3–2.4 (2H, m), 2.34 (3H, s), 2.1–2.2 (2H, m), 1.7–2.0 (5H, m), 1.4–1.55 (3H, m), 1.1–1.3 (1H, m), 1.07 (3H, t, J = 7.0 Hz), 1.01 (3H, t, J = 7.0 Hz) (フリー体)

Mass (ESI) : 456 (M⁺+1)

実施例30-1

1-(4,5α-エポキシ-14-ヒドロキシ-3-メトキシ-17-メチル-モルヒナン-6β-イ
ル)-ピロリジン-(2R)-カルボン酸ジエチルアミド (化合物 230) の合成



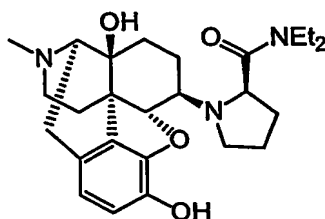
230

実施例 1-1 記載の方法に準じて、ジヒドロコデインの代わりにオキシコドン、1,2,3,4-テトラヒドロキノリンの代わりに(R)-プロリンジエチルアミドを用いて、表題化合物 62 mg (収率 26%) を得た。

Mass (ESI) : 470 (M⁺+1)

実施例30-2

1-(4,5 α -エポキシ-3,14-ジヒドロキシ-17-メチル-モルヒナン-6 β -イル)-ピロリジン-(2 θ -カルボン酸ジエチルアミド・酒石酸塩 (化合物 30) の合成



30

実施例 1-2 記載の方法に準じて、実施例 30-1 で得られた 1-(4,5 α -エポキシ-14-ヒドロキシ-3-メトキシ-17-メチル-モルヒナン-6 β -イル)-ピロリジン-(2 θ -カルボン酸ジエチルアミドを用いて、表題化合物 30 のフリー体 42 mg (収率 71%)を得た。これを酒石酸塩として表題化合物 30 を得た。

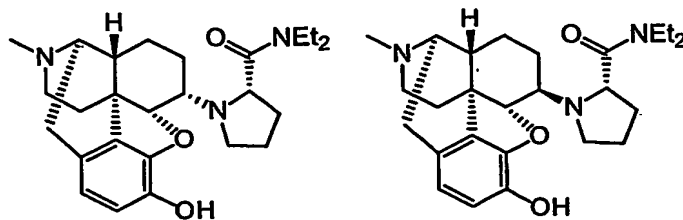
10 $^1\text{H-NMR}$ (ppm) (300 MHz, CDCl_3)

6.70 (1H, d, $J = 8.2$ Hz), 6.53 (1H, d, $J = 7.9$ Hz), 4.66 (1H, d, $J = 7.9$ Hz), 4.12 (1H, t, $J = 8.2$ Hz), 3.7-3.8 (1H, m), 3.4-3.7 (2H, m), 3.10 (1H, d, $J = 18.4$ Hz), 3.0-3.1 (2H, m), 2.6-2.8 (3H, m), 2.53 (1H, dd, $J = 18.4, 5.5$ Hz), 2.4 (1H, m), 2.36 (3H, s), 2.1-2.2 (2H, m), 1.7-2.0 (5H, m), 1.45-1.65 (3H, m), 1.3-1.4 (1H, m), 1.10 (3H, t, $J = 7.0$ Hz), 0.98 (3H, t, $J = 7.0$ Hz) (フリー体)

Mass (ESI) : 456 ($\text{M}^+ + 1$)

実施例31、32

20 1-(4,5 α -エポキシ-3-ヒドロキシ-17-メチル-モルヒナン-6 α -イル)-ピロリジン-(2 θ -カルボン酸ジエチルアミド・酒石酸塩 (化合物 31) 、および 1-(4,5 α -エポキシ-3-ヒドロキシ-17-メチル-モルヒナン-6 β -イル)-ピロリジン-(2 θ -カルボン酸ジエチルアミド・酒石酸塩 (化合物 32) の合成



3132

- 3-ベンジルオキシカルボニロキシ-4,5 α -エポキシ-17-メチル-6-オキソ-モルヒナン 188 mg (0.45 mmol)、安息香酸 88 mg (0.72 mmol)をトルエン 20 ml に溶解させ、(S)-プロリンジエチルアミド 115 mg (0.68 mmol)を加えた後、
- 5 145 °Cの油浴にて水を共沸除去しながら 12 時間加熱還流した。反応溶液を室温に放冷したのち、シアノ水素化ホウ素ナトリウム 99 mg (1.58 mmol)のメタノール溶液 10 mL を加えて、室温で 3 時間攪拌した。その反応混合液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えて酢酸エチルにて抽出した。有機層を合わせて飽和食塩水にて洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、濃縮して粗生成物として 1-(3-ベンジロオキシカルボニロキシ-4,5 α -エポキシ-17-メチル-モルヒナン-6-イル)-ピロリジン-(2S)-カルボン酸ジエチルアミド (ジアステレオマー混合物) を得た。
- 10

- この粗生成物を酢酸エチル 10 mLに溶解させ、Pd/C 15 mgを加えた後、水素雰囲気下で室温にて20時間攪拌した。反応液をセライトろ過し、ろ液を濃縮して粗生成物を得た。得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し表題化合物31のフリー体 13 mg (2 steps収率 6.6%)、および表題化合物32のフリー体 9 mg (2 steps収率 4.6%)を得た。これをそれぞれ酒石酸塩として表題化合物31および32を得た。
- 15

化合物31

- 20 ¹H-NMR (ppm) (300 MHz, CDCl₃)
- 6.74 (1H, d, J = 7.9 Hz), 6.53 (1H, d, J = 8.2 Hz), 4.58 (1H, dd, J = 13.0, 1.6 Hz), 3.7-3.8 (1H, m), 3.2-3.6 (5H, m), 3.0-3.1 (1H, m), 2.94 (1H, d, J = 18.5 Hz), 2.7-2.8 (2H, m), 2.4-2.5 (1H, m), 2.38 (3H, s), 2.1-2.3 (4H, m), 1.7-1.9 (4H, m), 1.5-1.7 (2H, m), 1.2-1.3 (1H, m), 1.20 (3H, t, J = 7.0 Hz), 1.09 (3H, t, J = 7.0 Hz), 0.8-1.0 (2H, m) (フリー体)
- 25

Mass (ESI) : 440 (M⁺+1)

化合物32

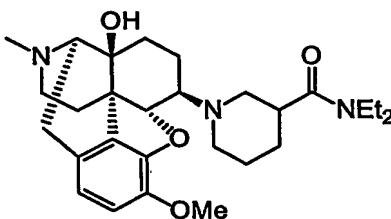
¹H-NMR (ppm) (300 MHz, CDCl₃)

6.69 (1H, d, J = 7.9 Hz), 6.53 (1H, d, J = 8.2 Hz), 4.45 (1H, d, J = 8.2 Hz), 3.55–3.65 (1H, m), 3.2–3.5 (5H, m), 3.05–3.10 (1H, m), 2.97 (1H, d, J = 18.5 Hz), 2.5–2.6 (2H, m), 2.1–2.5 (5H, m), 2.41 (3H, s), 1.9–2.1 (2H, m), 1.7–1.9 (2H, m), 1.5–1.7 (2H, m), 1.2–1.3 (2H, m), 1.09 (3H, t, J = 7.0 Hz), 1.02 (3H, t, J = 7.0 Hz), 0.8–0.9 (1H, m) (フリー体)

Mass (ESI) : 440 ($M^+ + 1$)

実施例33-1

1-(4,5 α -エポキシ-14-ヒドロキシ-17-メチル-3-メトキシ-モルヒナン-6 β -イル)-ピペリジン-3-カルボン酸ジエチルアミド (ジアステレオマー混合物) (化合物 233) の合成



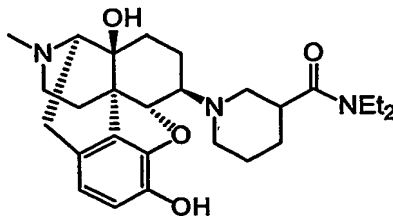
233

実施例 1-1 記載の方法に準じて、ジヒドロコデインの代わりにオキシコドン、1,2,3,4-テトラヒドロキノリンの代わりにピペコリン酸ジエチルアミドを用いて、表題化合物 96 mg (収率 12%) を得た。

Mass (ESI) : 484 ($M^+ + 1$)

実施例33-2

1-(4,5 α -エポキシ-3,14-ジヒドロキシ-17-メチル-3-モルヒナン-6 β -イル)-ピペリジン-3-カルボン酸ジエチルアミド (ジアステレオマー混合物) ・酒石酸塩 (化合物 33) の合成



33

実施例 1-2 記載の方法に準じて、実施例 33-1 で得られた 1-(4,5 α -エポキシ-

14-ヒドロキシ-17-メチル-3-メトキシ-モルヒナン-6 β -イル)-ピペリジン-3-カルボン酸ジエチルアミド (ジアステレオマー混合物) を用いて、表題化合物 33 のフリー体 66 mg (収率 74%) を得た。これを酒石酸塩として表題化合物 33 を得た。

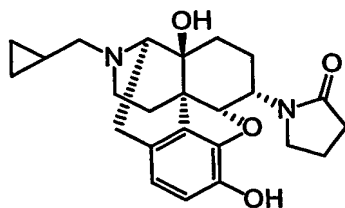
5 ¹H-NMR (ppm) (300 MHz, CDCl₃)

6.70 (1H, d, J = 7.9 Hz), 6.56 (1H, d, J = 7.9 Hz), 4.70 (0.5H, d, J = 7.9 Hz), 4.63 (0.5H, d, J = 7.9 Hz), 3.2-3.4 (4H, m), 3.09 (1H, d, J = 18.5 Hz), 2.8-3.0 (3H, m), 2.60-2.75 (2H, m), 2.3-2.5 (4H, m), 2.35 (3H, s), 2.1-2.2 (2H, m), 1.7-2.0 (3H, m), 1.2-1.7 (6H, m), 1.18 (1.5H, t, J = 7.0 Hz), 1.17 (1.5H, t, J = 7.0 Hz), 1.10 (1.5H, t, J = 7.0 Hz), 1.08 (1.5H, t, J = 7.0 Hz) (フリー体)

Mass (ESI) : 470 (M⁺+1)

実施例 34

15 1-(17-シクロプロピルメチル-4,5 α -エポキシ-3,14-ジヒドロキシ-モルヒナン-6 α -イル)-ピロリジン-2-オン・塩酸塩 (化合物 34) の合成



34

酸化白金 0.445 g (1.96 mmol) をメタノール 100 mL に溶解させ、水素雰囲気下で室温にて2時間攪拌させた。その後この反応液に、ナルトレキソン塩酸塩 10.0 g (26.5 mmol)、4-アミノ酪酸エチル塩酸塩 17.8 g (105.9 mmol) のメタノール 150 mL を加えて、室温にて15時間攪拌した。反応液をセライトろ過し、ろ液を濃縮した。得られた残渣に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えて、クロロホルムにて抽出した。有機層を合わせて飽和食塩水にて洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、濃縮して粗生成物を得た。得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、17-シクロプロピルメチル-4,5 α -エポキシ-6 α -[4-(エトキシカルボニル)ブチルアミノ]-モルヒナン-3,14-ジオール 5.46 g

(収率 45%) を得た。

この精製物 4.46 g (9.77 mmol) をトルエン 30 mL に溶解させて、72 時間加熱還流させた。反応液を室温に放冷したのち、反応溶液を濃縮して粗生成物を得た。得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、表題化合物 34 のフリー体 1.78 g (収率 44%) を得た。これを塩酸塩として表題化合物 34 を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (ppm) (300 MHz, CDCl_3)

6.73 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 6.54 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 4.82 (d, $J = 3.8$ Hz, 1H), 4.67 (dt, $J = 13.5, 3.8$ Hz, 1H), 3.68 (td, $J = 9.3, 5.8$ Hz, 1H), 10 3.35 (td, $J = 9.3, 5.5$ Hz, 1H), 3.10 (d, $J = 6.9$ Hz, 1H), 3.03 (d, $J = 18.4$ Hz, 1H), 2.66–1.70 (m, 11H), 1.57–1.24 (m, 4H), 0.90–0.75 (m, 1H), 0.56–0.50 (m, 2H), 0.16–0.09 (m, 2H) (フリー体)

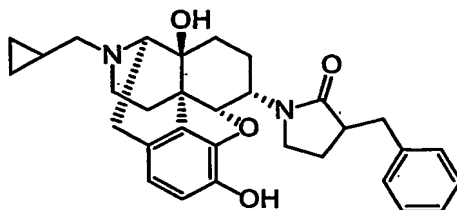
IR (cm^{-1}) (KBr)

15 2959, 2823, 1655, 1499, 1463, 1310, 1160, 1116, 1070, 1040, 978, 951, 859, 802, 759

Mass (EI) : 410 (M^+)

実施例35

1-(17-シクロプロピルメチル-4,5 α -エポキシ-3,14-ジヒドロキシ-モルヒナン-6 α -イル)-3-ベンジル-ピロリジン-2-オン (ジアステレオマー混合物)・酒石酸塩 (化合物 35) の合成



35

実施例 34 記載の方法で製造した 1-(17-シクロプロピルメチル-4,5 α -エポキシ-3,14-ジヒドロキシ-モルヒナン-6 α -イル)-ピロリジン-2-オン 269 mg (0.65 mmol) を THF 10 mL に溶解させ、0 $^{\circ}\text{C}$ にて 0.36 N LDA/THF 溶液 6.0 mL (2.16 mmol) を加えて 30 分間攪拌した。その後ベンジルブロマイド 0.23 mL

(1.96 mmol)を加えて 100 分間攪拌した。その反応混合液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えてクロロホルムにて抽出した。有機層を合わせて飽和食塩水にて洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、濃縮して粗生成物を得た。得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、表題化合物 35 の

5 フリー体 49 mg (収率 15%)を得た。これを酒石酸塩として表題化合物 35 を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (ppm) (300 MHz, CDCl_3)

7.33–7.18 (m, 5H), 6.72 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 6.53 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H),
4.79 (d, $J = 4.1$ Hz, 1H), 4.67 (dt, $J = 13.2, 4.1$ Hz, 1H), 3.50–3.38 (m,
1H), 3.28 (q, $J = 9.2$ Hz, 1H), 3.21–3.10 (m, 2H), 3.03 (d, $J = 18.7$ Hz,
10 1H), 2.75–2.55 (m, 4H), 2.42–2.18 (m, 4H), 2.05–1.93 (m, 1H), 1.87–1.68
(m, 2H), 1.58–1.22 (m, 4H), 0.93–0.77 (m, 1H), 0.58–0.50 (m, 2H), 0.15–
0.09 (m, 2H) (フリー体)

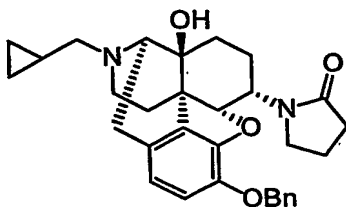
IR (cm^{-1}) (KBr)

2936, 2858, 1648, 1619, 1498, 1459, 1438, 1321, 1276, 1173, 1119,
15 1071, 1031, 918, 801, 748, 702

Mass (EI) : 500 (M^+)

実施例36-1

1-(3-ベンジルオキシ-17-シクロプロピルメチル-4,5 α -エポキシ-14-ヒドロキシ-
シ-モルヒナン-6 α -イル)-ピロリジン-2-オン (化合物 136) の合成



136

実施例 34 記載の方法で製造した 1-(17-シクロプロピルメチル-4,5 α -エポキシ-
シ-3,14-ジヒドロキシ-モルヒナン-6 α -イル)-ピロリジン-2-オン 219 mg (0.53
mmol)を DMF 5 mL に溶解させ、炭酸カリウム 738 mg (5.34 mmol)、ベンジルブ
25 ロミド 0.19 mL (1.60 mmol)を加えて室温にて 96 時間攪拌した。その反応混合
液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えてジエチルエーテルにて抽出した。有

機層を合わせて飽和食塩水にて洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、濃縮して粗生成物を得た。得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、表題化合物 265 mg (収率 99%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (ppm) (300 MHz, CDCl_3)

- 5 7.43–7.29 (m, 5H), 6.77 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 6.54 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H),
5.18 (d, $J = 11.8$ Hz, 1H), 5.09 (d, $J = 11.8$ Hz, 1H), 4.79 (d, $J = 3.8$
Hz, 1H), 4.70 (dt, $J = 13.4, 3.8$ Hz, 1H), 3.76 (td, $J = 8.2, 5.8$ Hz, 1H),
3.28 (td, $J = 8.5, 5.8$ Hz, 1H), 3.10 (d, $J = 6.9$ Hz, 1H), 3.03 (d, $J =$
18.4 Hz, 1H), 2.67–1.20 (m, 15H), 0.87–0.81 (m, 1H), 0.56–0.49 (m, 2H),
10 0.13–0.08 (m, 2H).

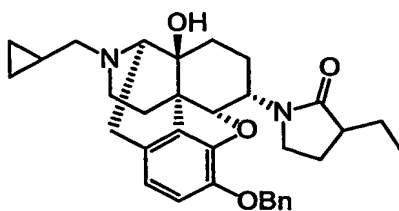
IR (cm^{-1}) (KBr)

2955, 2927, 2868, 1681, 1634, 1607, 1502, 1453, 1423, 1378, 1308,
1287, 1263, 1202, 1174, 1123, 1050, 941, 909, 854, 788, 764

Mass (EI) : 500 (M^+)

15 実施例36-2

1-(3-ベンジルオキシ-17-シクロプロピルメチル-4,5 α -エポキシ-14-ヒドロキシ-モルヒナン-6 α -イル)-3-エチル-ピロリジン-2-オン (ジアステレオマー混合物) (化合物236) の合成



20 236

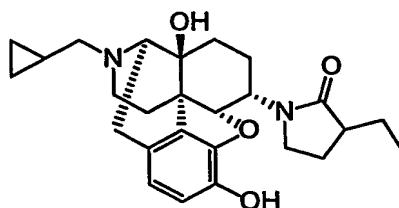
- 実施例36-1で得られた1-(3-ベンジルオキシ-17-シクロプロピルメチル-4,5
 α -エポキシ-14-ヒドロキシ-モルヒナン-6 α -イル)-ピロリジン-2-オン 248 mg
(0.50 mmol)をTHF 5 mLに溶解させ、0 $^{\circ}\text{C}$ にて 0.36N LDA/THF溶液 4.1 mL (1.48
mmol)を加えて1時間攪拌した。その後ヨードエタン 0.08 mL (0.99 mmol)を加えて
25 3時間攪拌した。その反応混合液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えてク
ロロホルムにて抽出した。有機層を合わせて飽和食塩水にて洗浄し、無水硫酸マ

グネシウムで乾燥後、濃縮して粗生成物を得た。得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、表題化合物176 mg (収率 67%)を得た。

Mass (EI) : 528 (M⁺)

実施例36-3

- 5 1-(17-シクロプロピルメチル-4,5 α -エポキシ-3,14-ジヒドロキシ-モルヒナン-6 α -イル)-3-エチル-ピロリジン-2-オン (ジアステレオマー混合物)・酒石酸塩 (化合物36) の合成



36

- 10 実施例36-2で得られた1-(3-ペンジルオキシ-17-シクロプロピルメチル-4,5 α -エポキシ-14-ヒドロキシ-モルヒナン-6 α -イル)-3-エチル-ピロリジン-2-オン (ジアステレオマー混合物) 171 mg (0.32 mmol)、*o*-フタル酸 108 mg (0.65 mmol)をメタノール 10 mLに溶解させ、Pd/C 150 mgを加えた後、水素雰囲気下で室温にて19時間攪拌した。反応液をセライトろ過し、ろ液を濃縮した。得られた
- 15 残渣に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えて、クロロホルムにて抽出した。有機層を合わせて飽和食塩水にて洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、濃縮して粗生成物を得た。得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し表題化合物36のフリー体 68 mg (収率 48%)を得た。これを酒石酸塩として表題化合物36を得た。

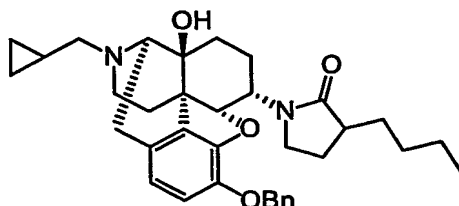
- 20 ¹H-NMR (ppm) (300 MHz, CDCl₃)

- 6.73 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 6.53 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 4.85 (d, J = 3.8 Hz, 1H), 4.65 (dt, J = 13.2, 3.8 Hz, 1H), 3.56 (q, J = 8.0 Hz, 1H), 3.30 (td, J = 5.9, 3.3 Hz, 1H), 3.10 (d, J = 6.6 Hz, 1H), 3.03 (d, J = 18.4 Hz, 1H), 2.65-2.50 (m, 2H), 2.49-2.10 (m, 5H), 1.95-1.70 (m, 3H), 1.65-1.25 (m, 6H), 0.95 (t, J = 7.1 Hz, 3H), 0.91-0.81 (m, 1H), 0.56-0.49 (m, 2H), 0.14-0.09 (m, 2H) (フリー体)。
- 25

Mass (EI) : 438 (M⁺)

実施例37-1、38-1

1-(3-ベンジルオキシ-17-シクロプロピルメチル-4,5 α -エポキシ-14-ヒドロキシ-
シ-モルヒナン-6 α -イル)-3-ブチル-ピロリジン-2-オン (ジアステレオマー混合
5 物) (化合物 237 および 238) の合成



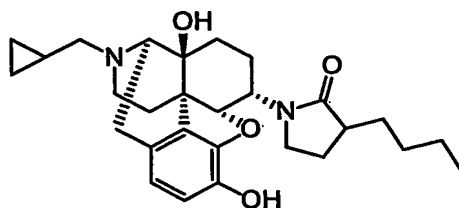
237 および 238

実施例 36-2 記載の方法に準じて、実施例 36-1 で得られた 1-(3-ベンジルオキ
シ-17-シクロプロピルメチル-4,5 α -エポキシ-14-ヒドロキシ-モルヒナン-6 α -
10 イル)-ピロリジン-2-オン、ヨードエタンの代わりにヨードブタンを用いて、ジ
アステレオマー混合物として表題化合物 203 mg (収率 62%) を得た。

Mass (EI) : 556 (M⁺)

実施例37-2、38-2

1-(17-シクロプロピルメチル-4,5 α -エポキシ-3,14-ジヒドロキシ-モルヒナ
15 ン-6 α -イル)-3-ブチル-ピロリジン-2-オン・酒石酸塩 (化合物 37 および 38)
の合成



37 および 38

実施例 36-3 記載の方法に準じて、実施例 37-1 で得られた 1-(3-ベンジルオキ
20 シ-17-シクロプロピルメチル-4,5 α -エポキシ-14-ヒドロキシ-モルヒナン-6 α -
イル)-3-ブチル-ピロリジン-2-オンを用いて、表題化合物 37 のフリー体 (高極
性成分) 85 mg (収率 47%)、および表題化合物 38 のフリー体 (低極性成分)
22 mg (収率 12%) を得た。これをそれぞれ酒石酸塩として表題化合物 37 および

38を得た。

化合物 37

$^1\text{H-NMR}$ (ppm) (300 MHz, CDCl_3)

6.73 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 6.53 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 4.84 (d, $J = 4.1$
5 Hz, 1H), 4.63 (dt, $J = 12.9, 4.1$ Hz, 1H), 3.55 (dt, $J = 9.1, 7.7$ Hz, 1H),
3.30 (td, $J = 9.0, 3.0$ Hz, 1H), 3.09 (d, $J = 6.9$ Hz, 1H), 3.03 (d, $J =$
18.4 Hz, 1H), 2.67–2.13 (m, 8H), 1.94–1.74 (m, 2H), 1.65–1.24 (m, 10H),
0.96–0.78 (m, 4H), 0.57–0.49 (m, 2H), 0.15–0.08 (m, 2H) (フリー体)

IR (cm^{-1}) (KBr)

10 2928, 1656, 1499, 1459, 1377, 1324, 1262, 1164, 1118, 1070, 942, 859,
796, 752

Mass (EI) : 466 (M^+)

元素分析値

組成式 : $\text{C}_{28}\text{H}_{38}\text{N}_2\text{O}_4 \cdot 1.00\text{C}_4\text{H}_6\text{O}_6 \cdot 1.35\text{H}_2\text{O}$

15 計算値 : C, 60.00 ; H, 7.05 ; N, 4.35

実測値 : C, 59.96 ; H, 7.34 ; N, 4.37

化合物 38

$^1\text{H-NMR}$ (ppm) (300 MHz, CDCl_3)

6.72 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 6.54 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 4.78 (d, $J = 4.1$
20 Hz, 1H), 4.66 (dt, $J = 13.5, 4.1$ Hz, 1H), 3.58 (td, $J = 9.1, 3.0$ Hz, 1H),
3.23 (dt, $J = 9.3, 8.0$ Hz, 1H), 3.11 (d, $J = 6.6$ Hz, 1H), 3.04 (d, $J =$
18.7 Hz, 1H), 2.68–2.54 (m, 2H), 2.42–2.06 (m, 5H), 1.98–1.24 (m, 13H),
0.96–0.78 (m, 4H), 0.57–0.49 (m, 2H), 0.15–0.08 (m, 2H) (フリー体)

IR (cm^{-1}) (KBr)

25 2929, 1656, 1501, 1459, 1377, 1324, 1262, 1164, 1119, 1071, 942, 859,
795, 750

Mass (EI) : 466 (M^+)

元素分析値

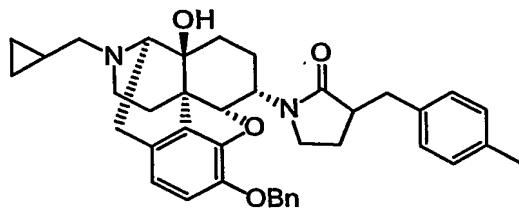
組成式 : $\text{C}_{28}\text{H}_{38}\text{N}_2\text{O}_4 \cdot 1.15\text{C}_4\text{H}_6\text{O}_6 \cdot 2.80\text{H}_2\text{O}$

計算値 : C, 57.01 ; H, 7.01 ; N, 4.15

実測値 : C, 56.78 ; H, 7.38 ; N, 4.06

実施例 39-1、40-1

1-(3-ベンジルオキシ-17-シクロプロピルメチル-4,5 α -エポキシ-14-ヒドロキシ-
5 シ-モルヒナン-6 α -イル)-3-(4-メチル-ベンジル)-ピロリジン-2-オン (化合物
239 および 240) の合成

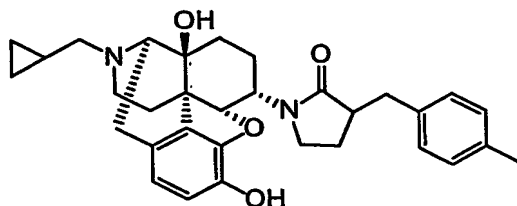


239 および 240

実施例 36-2 記載の方法に準じて、実施例 36-1 で得られた 1-(3-ベンジルオキ
10 シ-17-シクロプロピルメチル-4,5 α -エポキシ-14-ヒドロキシ-モルヒナン-6 α -
イル)-ピロリジン-2-オン 289 mg、ヨードエタンの代わりに α -ブromoキシレン
を用いて、ジアステレオマー混合物として表題化合物 224 mg (収率 64%) を得た。
Mass (EI) : 604 (M^+)

実施例 39-2、40-2

15 1-(17-シクロプロピルメチル-4,5 α -エポキシ-3,14-ジヒドロキシ-モルヒナ
ン-6 α -イル)-3-(4-メチル-ベンジル)-ピロリジン-2-オン・酒石酸塩 (化合物
39 および 40) の合成



39 および 40

20 実施例 36-3 記載の方法に準じて実施例 39-1 で得られた 1-(3-ベンジルオキ
シ-17-シクロプロピルメチル-4,5 α -エポキシ-14-ヒドロキシ-モルヒナン-6 α -
イル)-3-(4-メチル-ベンジル)-ピロリジン-2-オン 224 mg を用いて、表題化合
物 39 のフリー体 (高極性成分) 124 mg (収率 65%)、および表題化合物 40 のフ

リ一体（低極性成分） 31 mg（収率 16%）を得た。これをそれぞれ酒石酸塩として表題化合物 39 および 40 を得た。

化合物 39

$^1\text{H-NMR}$ (ppm) (300 MHz, CDCl_3)

5 7.08 (s, 4H), 6.70 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 6.52 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 4.84 (d, $J = 4.1$ Hz, 1H), 4.64 (dt, $J = 13.2, 4.1$ Hz, 1H), 3.44 (dt, $J = 9.1, 8.2$ Hz, 1H), 3.16 (dd, $J = 13.5, 3.8$ Hz, 1H), 3.12–2.98 (m, 3H), 2.77 (qd, $J = 8.6, 3.8$ Hz, 1H), 2.68–2.53 (m, 3H), 2.41–2.16 (m, 4H), 2.30 (s, 3H), 2.10–1.96 (m, 1H), 1.86–1.18 (m, 6H), 0.90–0.78 (m, 1H), 0.57–0.50 (m, 2H), 0.16–0.10 (m, 2H) (フリー体)

IR (cm^{-1}) (KBr)

2925, 1657, 1500, 1459, 1439, 1313, 1263, 1162, 1116, 1069, 939, 858, 795, 751

Mass (EI) : 514 (M^+)

15 元素分析値

組成式 : $\text{C}_{32}\text{H}_{38}\text{N}_2\text{O}_4 \cdot 1.10\text{C}_4\text{H}_6\text{O}_6 \cdot 1.55\text{H}_2\text{O}$

計算値 : C, 61.58 ; H, 6.39 ; N, 3.96

実測値 : C, 61.78 ; H, 6.79 ; N, 3.96

化合物 40

20 $^1\text{H-NMR}$ (ppm) (300 MHz, CDCl_3)

7.14 (d, $J = 8.2$ Hz, 2H), 7.10 (d, $J = 8.2$ Hz, 2H), 6.71 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 6.53 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 4.80 (d, $J = 3.8$ Hz, 1H), 4.66 (dt, $J = 13.2, 3.8$ Hz, 1H), 3.44 (td, $J = 8.5, 3.5$ Hz, 1H), 3.28–2.99 (m, 4H), 2.74–2.54 (m, 4H), 2.43–2.16 (m, 4H), 2.32 (s, 3H), 2.05–1.20 (m, 7H), 0.90–0.79 (m, 1H), 0.58–0.50 (m, 2H), 0.16–0.10 (m, 2H) (フリー体)

IR (cm^{-1}) (KBr)

2927, 1656, 1502, 1459, 1439, 1376, 1323, 1271, 1163, 1118, 1070, 941, 858, 797, 754

Mass (EI) : 514 (M^+)

元素分析値

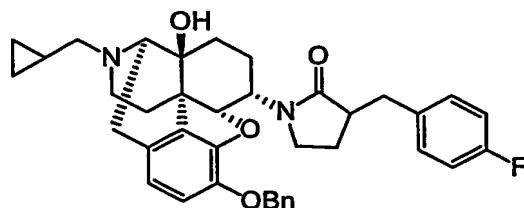
組成式 : $C_{32}H_{38}N_2O_4 \cdot 2.30C_4H_6O_6 \cdot 0.30H_2O$

計算値 : C, 57.23 ; H, 6.33 ; N, 3.45

実測値 : C, 57.19 ; H, 6.10 ; N, 3.24

5 実施例 41-1、42-1

1-(3-ベンジルオキシ-17-シクロプロピルメチル-4,5 α -エポキシ-14-ヒドロキシ-
 シ-モルヒナン-6 α -イル)-3-(4-フルオロ-ベンジル)-ピロリジン-2-オン (化
 合物 241 および 242) の合成

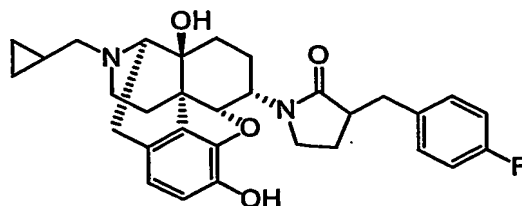
241 および 242

実施例 36-2 記載の方法に準じて、実施例 36-1 で得られた 1-(3-ベンジルオキ
 シ-17-シクロプロピルメチル-4,5 α -エポキシ-14-ヒドロキシ-モルヒナン-6 α -
 イル)-ピロリジン-2-オン 281 mg、ヨードエタンの代わりに 4-フルオロベンジル
 プロミドを用いて、ジアステレオマー混合物として表題化合物 205 mg (収率
 67%) を得た。

Mass (EI) : 608 (M^+)

実施例 41-2、42-2

1-(17-シクロプロピルメチル-4,5 α -エポキシ-3,14-ジヒドロキシ-モルヒナ
 ン-6 α -イル)-3-(4-フルオロ-ベンジル)-ピロリジン-2-オン・酒石酸塩 (化
 合物 41 および 42) の合成

41 および 42

実施例 36-3 記載の方法に準じて、実施例 41-1 で得られた 1-(3-ベンジルオキ

シ-17-シクロプロピルメチル-4,5 α -エポキシ-14-ヒドロキシ-モルヒナン-6 α -
イル)-3-(4-フルオロ-ベンジル)-ピロリジン-2-オン 195 mg を用いて、表題化合
物 41 のフリー体（高極性成分） 105 mg（収率 63%）、および表題化合物 42 のフ
リー体（低極性成分） 33 mg（収率 20%）を得た。これをそれぞれ酒石酸塩とし
5 て表題化合物 41 および 42 を得た。

化合物 41

¹H-NMR (ppm) (300 MHz, CDCl₃)

7.15 (dd, J = 8.8, 5.4 Hz, 2H), 6.95 (t, J = 8.8 Hz, 2H), 6.70 (d, J =
8.2 Hz, 1H), 6.53 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 4.84 (d, J = 4.1 Hz, 1H), 4.64
10 (dt, J = 12.9, 4.1 Hz, 1H), 3.45 (dt, J = 9.3, 8.0 Hz, 1H), 3.18-2.98 (m,
4H), 2.80-2.53 (m, 4H), 2.42-2.16 (m, 4H), 2.10-1.96 (m, 1H), 1.86-1.14
(m, 6H), 0.89-0.78 (m, 1H), 0.58-0.49 (m, 2H), 0.15-0.08 (m, 2H) (フリー
体)

IR (cm⁻¹) (KBr)

15 2929, 1657, 1509, 1459, 1439, 1313, 1271, 1221, 1159, 1117, 1069, 940,
859, 796, 757

Mass (EI) : 518 (M⁺)

元素分析値

組成式 : C₃₁H₃₅FN₂O₄·1.10C₄H₆O₆·2.20H₂O

20 計算値 : C, 58.68 ; H, 6.05 ; N, 4.00 ; F, 2.62

実測値 : C, 58.73 ; H, 6.41 ; N, 3.87 ; F, 2.63

化合物 42

¹H-NMR (ppm) (300 MHz, CDCl₃)

25 7.20 (dd, J = 8.5, 5.2 Hz, 2H), 6.98 (t, J = 8.5 Hz, 2H), 6.71 (d, J =
8.2 Hz, 1H), 6.54 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 4.77 (d, J = 4.1 Hz, 1H), 4.67
(dt, J = 13.5, 4.1 Hz, 1H), 3.46 (td, J = 9.3, 3.6 Hz, 1H), 3.29-2.99 (m,
4H), 2.74-2.55 (m, 4H), 2.42-2.22 (m, 4H), 2.05-1.22 (m, 7H), 0.91-0.80
(m, 1H), 0.58-0.49 (m, 2H), 0.16-0.09 (m, 2H) (フリー体)

IR (cm⁻¹) (KBr)

2932, 1657, 1509, 1459, 1439, 1323, 1272, 1222, 1158, 1119, 1071, 941,
859, 795, 757

Mass (EI) : 518 (M⁺)

元素分析値

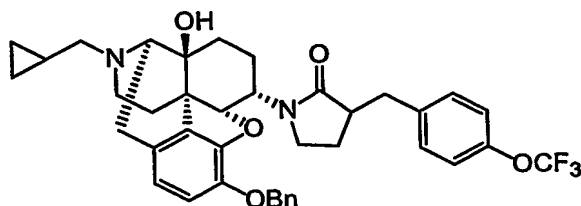
5 組成式 : C₃₁H₃₅FN₂O₄ · 2.50C₄H₆O₆ · 2.20H₂O

計算値 : C, 52.81 ; H, 5.52 ; N, 3.09 ; F, 1.99

実測値 : C, 52.75 ; H, 5.87 ; N, 3.00 ; F, 2.04

実施例 43-1、44-1

10 1-(3-ベンジルオキシ-17-シクロプロピルメチル-4,5α-エポキシ-14-ヒドロキシ-
シ-モルヒナン-6α-イル)-3-(4-トリフルオロメトキシ-ベンジル)-ピロリジン-
2-オン (化合物 243 および 244) の合成



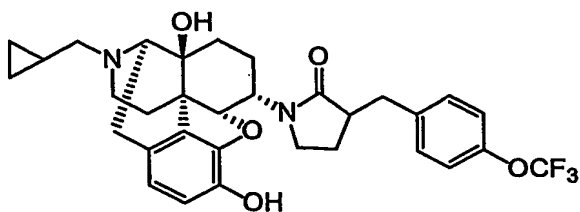
243 および 244

15 実施例 36-2 記載の方法に準じて、実施例 36-1 で得られた 1-(3-ベンジルオキシ-
17-シクロプロピルメチル-4,5α-エポキシ-14-ヒドロキシ-モルヒナン-6α-
イル)-ピロリジン-2-オン 281 mg、ヨードエタンの代わりに 4-トリフルオロメト
キシベンジルブロミドを用いて、ジアステレオマー混合物として表題化合物 383
mg (収率 100%)を得た。

Mass (EI) : 674 (M⁺)

20 実施例 43-2、44-2

1-(17-シクロプロピルメチル-4,5α-エポキシ-3,14-ジヒドロキシ-モルヒナ
ン-6α-イル)-3-(4-トリフルオロメトキシ-ベンジル)-ピロリジン-2-オン・酒石
酸塩 (化合物 43 および 44) の合成



43 および 44

実施例 36-3 記載の方法に準じて、実施例 43-1 で得られた 1-(3-ペンジルオキシ-17-シクロプロピルメチル-4,5 α -エポキシ-14-ヒドロキシ-モルヒナン-6 α -
5 イル)-3-(4-トリフルオロメトキシ-ベンジル)-ピロリジン-2-オン 376 mg を用いて、表題化合物 43 のフリー体（高極性成分） 172 mg（収率 53%）、および表題化合物 44 のフリー体（低極性成分） 52 mg（収率 16%）を得た。これをそれぞれ酒石酸塩として表題化合物 43 および 44 を得た。

化合物 43

10 $^1\text{H-NMR}$ (ppm) (300 MHz, CDCl_3)

7.22 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 7.11 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 6.72 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 6.53 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 4.83 (d, $J = 4.1$ Hz, 1H), 4.63 (dt, $J = 12.4, 4.1$ Hz, 1H), 3.46 (dt, $J = 9.9, 7.7$ Hz, 1H), 3.21-2.98 (m, 4H), 2.82-2.54 (m, 4H), 2.42-2.16 (m, 4H), 2.10-1.96 (m, 1H), 1.87-1.18 (m, 6H), 0.90-0.78 (m, 1H), 0.58-0.49 (m, 2H), 0.16-0.09 (m, 2H) (フリー体)

IR (cm^{-1}) (KBr)

2933, 1656, 1613, 1508, 1460, 1439, 1381, 1261, 1224, 1159, 1117, 1070, 939, 859, 795, 764

20 Mass (EI) : 584 (M^+)

元素分析値

組成式 : $\text{C}_{32}\text{H}_{35}\text{F}_3\text{N}_2\text{O}_5 \cdot 1.00\text{C}_4\text{H}_6\text{O}_6 \cdot 2.80\text{H}_2\text{O}$

計算値 : C, 55.22 ; H, 5.76 ; N, 3.65 ; F, 7.07

実測値 : C, 55.07 ; H, 5.98 ; N, 3.57 ; F, 7.26

25 化合物 44

$^1\text{H-NMR}$ (ppm) (300 MHz, CDCl_3)

7.26 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H), 7.14 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H), 6.72 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 6.54 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 4.76 (d, $J = 4.1$ Hz, 1H), 4.68 (dt, $J = 13.2, 4.1$ Hz, 1H), 3.50 (td, $J = 9.6, 3.3$ Hz, 1H), 3.34–2.98 (m, 4H), 2.76–2.54 (m, 4H), 2.42–2.18 (m, 4H), 2.08–1.94 (m, 1H), 1.88–1.60 (m, 2H), 1.58–1.20 (m, 4H), 0.92–0.78 (m, 1H), 0.58–0.50 (m, 2H), 0.16–0.10 (m, 2H) (フリー体)

IR (cm^{-1}) (KBr)

2932, 1656, 1508, 1460, 1440, 1377, 1261, 1223, 1162, 1117, 1070, 940, 860, 795, 763

10 Mass (EI) : 584 (M^+)

元素分析値

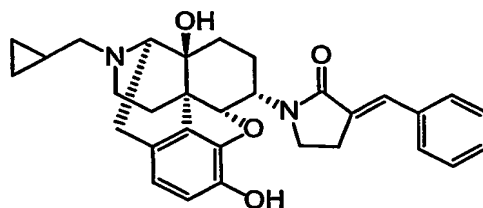
組成式 : $\text{C}_{32}\text{H}_{35}\text{F}_3\text{N}_2\text{O}_5 \cdot 1.20\text{C}_4\text{H}_6\text{O}_6 \cdot 3.30\text{H}_2\text{O}$

計算値 : C, 53.97 ; H, 5.64 ; N, 3.36 ; F, 6.60

実測値 : C, 53.63 ; H, 5.97 ; N, 3.40 ; F, 6.92

15 実施例 45

1-(17-シクロプロピルメチル-4,5 α -エポキシ-3,14-ヒドロキシ-モルヒナン-6 α -イル)-3-ベンジリデン-ピロリジン-2-オン・酒石酸塩 (化合物 45) の合成



45

20 実施例 36-1 で得られた 1-(3-ベンジルオキシ-17-シクロプロピルメチル-4,5 α -エポキシ-14-ヒドロキシ-モルヒナン-6 α -イル)-ピロリジン-2-オン 482 mg (0.96 mmol) を THF 10 mL に溶解させ、 -78°C にて 0.42 N LDA/THF 溶液 6.9 mL (2.89 mmol) を加えて 1 時間攪拌した。その後塩化ベンゾイル 0.22 mL (1.92 mmol) を加えて 2 時間攪拌した。その反応混合液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えてクロロホルムにて抽出した。有機層を合わせて飽和食塩水にて洗浄し、
25 無水硫酸マグネシウムで乾燥後、濃縮して粗生成物として 1-(3-ベンジルオキ

シ-17-シクロプロピルメチル-4,5 α -エポキシ-14-ヒドロキシ-モルヒナン-6 α -イル)-3-ペンゾイル-ピロリジン-2-オンを得た。

この粗生成物をメタノール 15 mL に溶解させ、水素化ホウ素ナトリウム 158 mg (4.18 mmol)を加えて室温にて2時間攪拌した。その反応混合液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えてクロロホルムにて抽出した。有機層を合わせて飽和食塩水にて洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、濃縮して粗生成物として1-(3-ベンジルオキシ-17-シクロプロピルメチル-4,5 α -エポキシ-14-ヒドロキシ-モルヒナン-6 α -イル)-3-(ヒドロキシ-フェニル-メチル)-ピロリジン-2-オンを得た。

10 得られた粗生成物、*o*-フタル酸 282 mg (1.70 mmol)をメタノール 40 mLに溶解させ、Pd/C 200 mgを加えた後、水素雰囲気下で室温にて18時間攪拌した。反応液をセライトろ過し、ろ液を濃縮した。得られた残渣に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えて、クロロホルムにて抽出した。有機層を合わせて飽和食塩水にて洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、濃縮して粗生成物として1-(17-シクロプロピルメチル-4,5 α -エポキシ-3,14-ジヒドロキシ-モルヒナン-6 α -イル)-3-(ヒドロキシ-フェニル-メチル)-ピロリジン-2-オンを得た。

本粗生成物をトルエン 60 mLに溶解させ、カンファースルホン酸 323 mg (1.39 mmol)を加えて23時間加熱還流した。反応液を室温に放冷した後、その反応液を濃縮した。得られた残渣に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えて、クロロホルムにて抽出した。有機層を合わせて飽和食塩水にて洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、濃縮して粗生成物を得た。得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し表題化合物45のフリー体 153 mg (4 steps 収率 32%)を得た。これを酒石酸塩として表題化合物45を得た。

¹H-NMR (ppm) (300 MHz, CDCl₃)

25 7.50-7.26 (m, 6H), 6.74 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 6.55 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 4.94 (d, J = 4.1 Hz, 1H), 4.83 (dt, J = 13.2, 4.1 Hz, 1H), 3.82-3.72 (m, 1H), 3.51-3.40 (m, 1H), 3.13 (d, J = 6.9 Hz, 1H), 3.05 (d, J = 19.0 Hz, 1H), 3.03-2.85 (m, 2H), 2.70-2.55 (m, 2H), 2.42-2.17 (m, 4H), 1.91-1.77 (m, 1H), 1.60-1.35 (m, 4H), 0.93-0.76 (m, 1H), 0.58-0.47 (m, 2H), 0.19-

0.08 (m, 2H) (フリー体)

IR (cm⁻¹) (KBr)

2927, 2824, 1665, 1636, 1493, 1444, 1370, 1309, 1284, 1157, 1117,
1068, 1034, 942, 858, 798, 748, 690

5 Mass (EI) : 498 (M⁺)

元素分析値

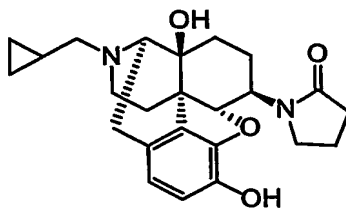
組成式 : C₃₁H₃₄N₂O₄ · 1.00C₄H₆O₆ · 2.60H₂O

計算値 : C, 60.32 ; H, 6.41 ; N, 3.89

実測値 : C, 60.44 ; H, 6.55 ; N, 4.03

10 実施例46

1-(17-シクロプロピルメチル-4,5 α -エポキシ-3,14-ジヒドロキシ-モルヒナン-6 β -イル)-ピロリジン-2-オン・塩酸塩 (化合物 46) の合成



46

15 6 β -ナルトレキサミン 6.70 g (19.6 mmol) を塩化メチレン 250 mL に溶解させ、炭酸ナトリウム 5.19 g (48.9 mmol)、4-クロロ酪酸クロリド 4.59 mL (41.1 mmol) を加えて室温にて 18 時間攪拌した。反応液を濃縮して得られた残渣に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えて、クロロホルムにて抽出した。有機層を合わせて飽和食塩水にて洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、濃縮して粗生成物を得た。得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、6 β -(4-クロロブタンアミド)-17-シクロプロピルメチル-4,5 α -エポキシ-モルヒナン-3,14-ジオール 4.74 g (収率 54%) を得た。

20 この精製物 1.59 g (3.56 mmol) を DMF 10 mL に溶解させ、カリウム *tert*-ブトキシド 799 mg (7.12 mmol) を加えて室温にて 18 時間攪拌した。この反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えて、クロロホルムにて抽出した。有機層を合わせて飽和食塩水にて洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、濃縮して粗生成物

を得た。得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、表題化合物46のフリー体 577 mg (収率 40%)を得た。これを塩酸塩として表題化合物46を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (ppm) (300 MHz, CDCl_3)

5 6.75 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 6.58 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 4.55 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 4.00 (ddd, $J = 13.1, 8.2, 4.7$ Hz, 1H), 3.59–3.40 (m, 2H), 3.07 (d, $J = 5.8$ Hz, 1H), 3.03 (d, $J = 18.4$ Hz, 1H), 2.66–2.02 (m, 11H), 1.65–1.36 (m, 4H), 0.90–0.78 (m, 1H), 0.57–0.49 (m, 2H), 0.16–0.08 (m, 2H) (フリー体)

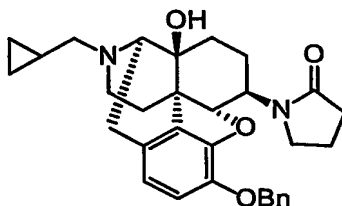
10 IR (cm^{-1}) (KBr)

2925, 2849, 1685, 1663, 1499, 1450, 1425, 1375, 1329, 1291, 1239, 1189, 1155, 1128, 1038, 978, 927, 860, 74

Mass (EI) : 410 (M^+)

実施例47-1

15 1-(3-ベンジルオキシ-17-シクロプロピルメチル-4,5 α -エポキシ-14-ヒドロキシ-モルヒナン-6 β -イル)-ピロリジン-2-オン (化合物 247) の合成



247

20 実施例 46 記載の方法で製造した 1-(17-シクロプロピルメチル-4,5 α -エポキシ-3,14-ジヒドロキシ-モルヒナン-6 β -イル)-ピロリジン-2-オン 284 mg (0.69 mmol)を DMF 7 mL に溶解させ、炭酸カリウム 958 mg (6.93 mmol)、ベンジルプロミド 0.25 mL (2.08 mmol)を加えて室温にて 17 時間攪拌した。その反応混合液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えてジエチルエーテルにて抽出した。有機層を合わせて飽和食塩水にて洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、濃縮して粗生成物を得た。得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに

25

て精製し、表題化合物 281 mg (収率 81%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (ppm) (300 MHz, CDCl_3)

7.46–7.24 (m, 5H), 6.72 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 6.55 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H),
 5.21 (d, $J = 12.1$ Hz, 1H), 5.09 (d, $J = 12.1$ Hz, 1H), 4.64 (d, $J = 8.2$
 5 Hz, 1H), 4.01 (ddd, $J = 12.9, 8.2, 4.7$ Hz, 1H), 3.61–3.41 (m, 2H), 3.06
 (d, $J = 5.5$ Hz, 1H), 3.02 (d, $J = 18.7$ Hz, 1H), 2.70–2.55 (m, 2H), 2.47–
 1.99 (m, 9H), 1.66–1.39 (m, 4H), 0.86–0.78 (m, 1H), 0.55–0.49 (m, 2H),
 0.14–0.09 (m, 2H)

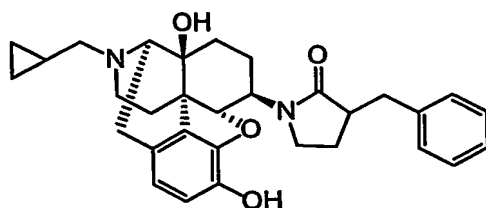
IR (cm^{-1}) (KBr)

10 2927, 2829, 1677, 1606, 1496, 1435, 1389, 1333, 1187, 1155, 1129,
 1097, 1040, 1018, 979, 920, 883, 859, 749, 697

Mass (EI) : 500 (M^+)

実施例47-2、48-2

15 1-(17-シクロプロピルメチル-4,5 α -エポキシ-3,14-ジヒドロキシ-モルヒナ
 ン-6 β -イル)-3-ベンジル-ピロリジン-2-オン・酒石酸塩 (化合物 47 および
48) の合成



47 および 48

実施例47-1で得られた1-(3-ベンジルオキシ-17-シクロプロピルメチル-4,5 α -
 20 エポキシ-14-ヒドロキシ-モルヒナン-6 β -イル)-ピロリジン-2-オン 145 mg
 (0.35 mmol) を THF 5 mL に溶解させ、 -78°C にて 0.36 N LDA/THF 溶液 2.84 mL
 (1.02 mmol) を加えて1時間攪拌した。その後ベンジルブロミド 0.10 mL (0.87
 mmol) を加えて3時間攪拌した。その反応混合液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液
 を加えてクロロホルムにて抽出した。有機層を合わせて飽和食塩水にて洗浄し、
 25 無水硫酸マグネシウムで乾燥後、濃縮して粗生成物として1-(3-ベンジルオキシ-
 17-シクロプロピルメチル-4,5 α -エポキシ-14-ヒドロキシ-モルヒナン-6 β -イ

ル)-3-ペンジル-ピロリジン-2-オンを得た。

この粗生成物、*o*-フタル酸 66 mg (0.40 mmol) をメタノール 10 mL に溶解させ、Pd/C 100 mg を加えた後、水素雰囲気下で室温にて4.5時間攪拌した。反応液をセライトろ過し、ろ液を濃縮した。得られた残渣に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液
5 を加えて、クロロホルムにて抽出した。有機層を合わせて飽和食塩水にて洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、濃縮して粗生成物を得た。得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し表題化合物47のフリー体（高極性成分）32 mg (2 steps 収率 18%)、および表題化合物48のフリー体（低極性成分）10 mg (2 steps 収率 5.4%) を得た。これをそれぞれ酒石酸塩として表題
10 化合物47および48を得た。

化合物47

$^1\text{H-NMR}$ (ppm) (300 MHz, CDCl_3)

7.29-7.16 (m, 5H), 6.76 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 6.58 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H),
4.51 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 3.98 (ddd, $J = 12.9, 8.2, 4.4$ Hz, 1H), 3.38-
15 3.30 (m, 1H), 3.17-2.99 (m, 4H), 2.87-2.55 (m, 4H), 2.36 (d, $J = 6.6$ Hz, 2H), 2.25-1.91 (m, 4H), 1.82-1.41 (m, 4H), 1.30-1.24 (m, 1H), 0.85-0.80 (m, 1H), 0.53-0.49 (m, 2H), 0.14-0.06 (m, 2H) (フリー体)

IR (cm^{-1}) (KBr)

2928, 1663, 1498, 1456, 1376, 1325, 1292, 1236, 1185, 1153, 1127,
20 1037, 987, 918, 858, 802, 746, 700

Mass (EI) : 500 (M^+)

化合物48

$^1\text{H-NMR}$ (ppm) (300 MHz, CDCl_3)

7.33-7.17 (m, 5H), 6.77 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 6.59 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H),
25 4.50 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 3.98 (ddd, $J = 12.9, 8.2, 4.7$ Hz, 1H), 3.36-3.25 (m, 3H), 3.07-3.00 (m, 2H), 2.80-2.55 (m, 4H), 2.37 (d, $J = 6.6$ Hz, 2H), 2.26-1.38 (m, 9H), 0.90-0.75 (m, 1H), 0.57-0.48 (m, 2H), 0.15-0.09 (m, 2H) (フリー体)

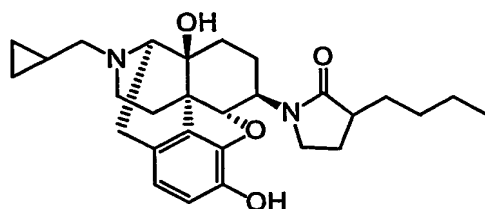
IR (cm^{-1}) (KBr)

2926, 1655, 1498, 1458, 1377, 1330, 1240, 1187, 1155, 1128, 1037, 986,
921, 859, 750, 702

Mass (EI) : 500 (M^+)

実施例49

- 5 1-(17-シクロプロピルメチル-4,5 α -エポキシ-3,14-ジヒドロキシ-モルヒナン-6 β -イル)-3-ブチル-ピロリジン-2-オン (ジアステレオマー混合物)・酒石酸塩 (化合物 49) の合成



49

- 10 実施例 47-2、48-2 記載の方法に準じて、ベンジルブロミドの代わりにヨードブタンを用いて、表題化合物 49 のフリー体 16 mg (2 steps 収率 7.3%) を得た。これを酒石酸塩として表題化合物 49 を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (ppm) (300 MHz, CDCl_3)

- 15 6.75 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 6.57 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 4.56 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 3.97 (ddd, $J = 13.2, 8.2, 4.7$ Hz, 1H), 3.48-3.24 (m, 2H), 3.07 (d, $J = 6.9$ Hz, 1H), 3.03 (d, $J = 18.7$ Hz, 1H), 2.68-2.41 (m, 3H), 2.37 (d, $J = 6.6$ Hz, 2H), 2.35-2.03 (m, 4H), 1.86-1.23 (m, 11H), 0.94-0.78 (m, 4H), 0.56-0.46 (m, 2H), 0.16-0.08 (m, 2H) (フリー体)

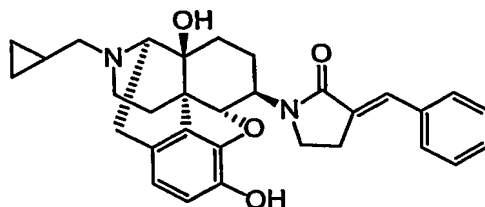
IR (cm^{-1}) (KBr)

- 20 2927, 2855, 1656, 1499, 1458, 1377, 1330, 1237, 1187, 1152, 1127, 1038, 986, 921, 859, 800, 747, 703

Mass (EI) : 466 (M^+)

実施例 50

- 25 1-(17-シクロプロピルメチル-4,5 α -エポキシ-3,14-ジヒドロキシ-モルヒナン-6 β -イル)-3-ベンジリデン-ピロリジン-2-オン・酒石酸塩 (化合物 50) の合成

50

実施例 45 記載の方法に準じて、1-(3-ベンジルオキシ-17-シクロプロピルメチル-4,5 α -エポキシ-14-ヒドロキシ-モルヒナン-6 α -イル)-ピロリジン-2-オンの代わりに実施例 47-1 で得られた 1-(3-ベンジルオキシ-17-シクロプロピルメチル-4,5 α -エポキシ-14-ヒドロキシ-モルヒナン-6 β -イル)-ピロリジン-2-オンを用いて、表題化合物 50 のフリー体 41 mg (4 steps 収率 10%) を得た。これを酒石酸塩として表題化合物 50 を得た。

¹H-NMR (ppm) (300 MHz, CDCl₃)

10 7.49–7.28 (m, 6H), 6.76 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 6.59 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 4.65 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 4.16 (ddd, J = 13.2, 8.2, 4.7 Hz, 1H), 3.70–3.52 (m, 2H), 3.12–2.98 (m, 4H), 2.66–2.58 (m, 2H), 2.38 (d, J = 6.3 Hz, 2H), 2.30–2.08 (m, 3H), 1.71–1.44 (m, 4H), 0.91–0.77 (m, 1H), 0.58–0.49 (m, 2H), 0.16–0.09 (m, 2H) (フリー体)

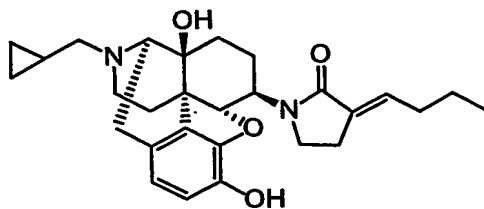
15 IR (cm⁻¹) (KBr)

2935, 2822, 1671, 1642, 1496, 1461, 1376, 1323, 1295, 1156, 1116, 1035, 989, 923, 860, 760, 694

Mass (EI) : 498 (M⁺)

実施例 51

20 1-(17-シクロプロピルメチル-4,5 α -エポキシ-3,14-ジヒドロキシ-モルヒナン-6 β -イル)-3-ブチリデン-ピロリジン-2-オン・酒石酸塩 (化合物 51) の合成

51

実施例 45 記載の方法に準じて、1-(3-ベンジルオキシ-17-シクロプロピルメチル-4,5 α -エポキシ-14-ヒドロキシ-モルヒナン-6 α -イル)-ピロリジン-2-オンの代わりに実施例 47-1 で得られた 1-(3-ベンジルオキシ-17-シクロプロピルメチル-4,5 α -エポキシ-14-ヒドロキシ-モルヒナン-6 β -イル)-ピロリジン-2-オン、
 5 塩化ベンゾイルの代わりに酪酸クロリドを用いて、表題化合物 51 のフリー体 29 mg (4 steps 収率 11%) を得た。これを酒石酸塩として表題化合物 51 を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (ppm) (300 MHz, CDCl_3)

6.75 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 6.57 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 6.49-6.40 (m, 1H),
 4.61 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 4.09 (ddd, $J = 13.7, 8.2, 4.7$ Hz, 1H), 3.61-
 10 3.30 (m, 2H), 3.10-2.95 (m, 2H), 2.76-2.55 (m, 3H), 2.38 (d, $J = 6.3$ Hz, 2H),
 2.30-2.04 (m, 4H), 1.75-1.37 (m, 8H), 1.00-0.77 (m, 4H), 0.59-0.50
 (m, 2H), 0.18-0.09 (m, 2H) (フリー体)

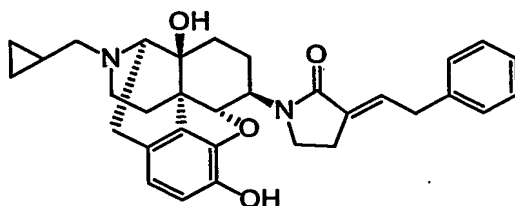
IR (cm^{-1}) (KBr)

2926, 1656, 1499, 1450, 1376, 1331, 1289, 1238, 1187, 1152, 1127,
 15 1036, 989, 921, 859, 747

Mass (EI) : 464 (M^+)

実施例 52

1-[17-シクロプロピルメチル-4,5 α -エポキシ-3,14-ジヒドロキシ-モルヒナン-6 β -イル]-3-フェネチリデン-ピロリジン-2-オン・酒石酸塩 (化合物 52) の
 20 合成



52

実施例 45 記載の方法に準じて、1-(3-ベンジルオキシ-17-シクロプロピルメチル-4,5 α -エポキシ-14-ヒドロキシ-モルヒナン-6 α -イル)-ピロリジン-2-オンの代わりに実施例 47-1 で得られた 1-(3-ベンジルオキシ-17-シクロプロピルメチル-4,5 α -エポキシ-14-ヒドロキシ-モルヒナン-6 β -イル)-ピロリジン-2-オン、
 25

塩化ベンゾイルの代わりにフェニルアセチルクロリドを用いて、表題化合物 52 のフリー体 19 mg (4 steps 収率 6.2%) を得た。これを酒石酸塩として表題化合物 52 を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (ppm) (300 MHz, CDCl_3)

5 7.38-7.16 (m, 5H), 6.75 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 6.70-6.60 (m, 1H), 6.58 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 4.61 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 4.10 (ddd, $J = 13.5, 8.0, 4.7$ Hz, 1H), 3.65-3.44 (m, 3H), 3.31-2.96 (m, 2H), 2.83-2.74 (m, 1H), 2.68-2.43 (m, 2H), 2.37 (d, $J = 6.3$ Hz, 2H), 2.30-2.02 (m, 4H), 1.68-1.38 (m, 5H), 0.90-0.76 (m, 1H), 0.58-0.45 (m, 2H), 0.18-0.08 (m, 2H)

10 (フリー体)

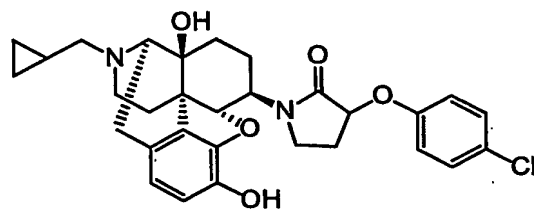
IR (cm^{-1}) (KBr)

2925, 1656, 1493, 1451, 1376, 1331, 1292, 1236, 1152, 1128, 1036, 990, 921, 859, 746, 700

Mass (EI) : 512 (M^+)

15 実施例 53、54

1-(17-シクロプロピルメチル-4,5 α -エポキシ-3,14-ジヒドロキシ-モルヒナン-6 β -イル)-3-(4-クロロ-フェノキシ)-ピロリジン-2-オン・酒石酸塩 (化合物 53 および 54) の合成



53 および 54

20

25

6 β -ナルトレキサミン 1.06 g (3.09 mmol) を塩化メチレン 30 mL に溶解させ、炭酸ナトリウム 820 mg (7.73 mmol)、4-クロロ-2-(4-クロロフェノキシ)酪酸クロリド 1.73 g (6.49 mmol) を加えて室温にて 24 時間攪拌した。その反応混合液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えてクロロホルムにて抽出した。有機層を合わせて飽和食塩水にて洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、濃縮して粗生成物を得た。得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製

し、6 β -(4-クロロ-2-(4-クロロフェノキシ)ブタンアミド)-17-シクロプロピル
メチル-4,5 α -エポキシ-モルヒナン-3,14-ジオール 116 mg (収率 6.5%) を得た。

- 本精製物 96 mg (0.18 mmol) を DMF 10 mL に溶解させ、カリウム *t*-ブトキシ
ド 100 mg (0.89 mmol) を加えて室温にて 70 時間攪拌した。その反応混合液に飽
5 和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えてクロロホルムにて抽出した。有機層を合
わせて飽和食塩水にて洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、濃縮して粗生成物
を得た。得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し表
題化合物 53 のフリー体 (高極性成分) 25 mg (収率 27%)、および表題化合物
54 のフリー体 (低極性成分) 19 mg (収率 20%) を得た。これをそれぞれ酒石酸
10 塩として表題化合物 53 および 54 を得た。

化合物 53

¹H-NMR (ppm) (300 MHz, CDCl₃)

- 7.22 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 6.98 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 6.75 (d, J = 8.2
Hz, 1H), 6.59 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 4.90 (dd, J = 7.9, 6.3 Hz, 1H), 4.59
15 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 3.99 (ddd, J = 12.9, 8.2, 4.4 Hz, 1H), 3.63-3.46 (m,
2H), 3.08 (d, J = 5.8 Hz, 1H), 3.04 (d, J = 18.4 Hz, 1H), 2.68-2.52 (m,
3H), 2.38 (d, J = 6.6 Hz, 2H), 2.30-2.06 (m, 4H), 1.71-1.62 (m, 1H),
1.55-1.42 (m, 3H), 0.90-0.77 (m, 1H), 0.57-0.48 (m, 2H), 0.17-0.08 (m,
2H) (フリー体)

- 20 IR (cm⁻¹) (KBr)

2926, 1686, 1490, 1451, 1331, 1299, 1240, 1187, 1152, 1128, 1091,
1037, 989, 922, 859, 825, 748

Mass (EI) : 536 (M⁺)

化合物 54

- 25 ¹H-NMR (ppm) (300 MHz, CDCl₃)

7.24 (d, J = 9.1 Hz, 2H), 7.00 (d, J = 9.1 Hz, 2H), 6.76 (d, J = 8.2
Hz, 1H), 6.59 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 4.85 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 4.60 (d, J
= 8.2 Hz, 1H), 4.00 (ddd, J = 13.7, 8.2, 4.1 Hz, 1H), 3.63 (td, J = 9.3,
3.3 Hz, 1H), 3.43 (dt, J = 9.3, 7.1 Hz, 1H), 3.08 (d, J = 5.5 Hz, 1H),

3.04 (d, $J = 18.3$ Hz, 1H), 2.69–2.52 (m, 3H), 2.38 (d, $J = 6.6$ Hz, 2H),
2.30–2.06 (m, 4H), 1.76–1.40 (m, 4H), 0.90–0.78 (m, 1H), 0.58–0.50 (m,
2H), 0.18–0.10 (m, 2H) (フリー体)

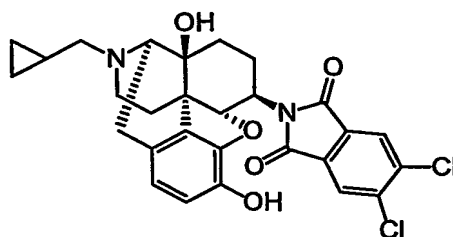
IR (cm^{-1}) (KBr)

5 2927, 1687, 1490, 1452, 1332, 1298, 1241, 1151, 1128, 1092, 1037, 989,
921, 859, 826, 749

Mass (EI) : 536 (M^+)

実施例 55

10 *N*-[17-(シクロプロピルメチル)-4,5 α -エポキシ-3,14-ジヒドロキシモルヒナ
ン-6 β -イル]-4,5-ジクロロフタルイミド・酒石酸塩 (化合物 55) の合成



55

実施例 11 記載の方法に準じて、フタル酸無水物の代わりに4,5-ジクロロフタ
ル酸無水物を用いて、表題化合物 55 のフリー体 130 mg (収率 83%) を得た。

15 これを酒石酸塩として表題化合物 55 を得た。

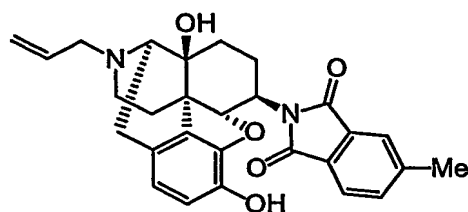
$^1\text{H-NMR}$ (ppm) (300 MHz, CDCl_3)

7.92 (2H, s), 6.76 (1H, d, $J = 7.8\text{Hz}$), 6.63 (1H, d, $J = 7.8\text{Hz}$), 5.11
(1H, d, $J = 8.7$ Hz), 4.05–4.08 (1H, m), 3.11 (2H, t, $J = 5.7\text{Hz}$), 3.03
(1H, s), 2.59–2.71 (3H, m), 2.29–2.39 (3H, m), 2.09–2.17 (2H, m), 1.69–
20 1.73 (2H, m), 1.44–1.48 (2H, m), 0.86–0.88 (1H, m), 0.53–0.55 (2H, m),
0.13–0.14 (2H, m) (フリー体)

Mass (ESI) : 541 ($M^+ + 1$)

実施例 56

25 *N*-(17-アリル-4,5 α -エポキシ-3,14-ジヒドロキシモルヒナン-6 β -イル)-4-メ
チルフタルイミド・酒石酸塩 (化合物 56) の合成

56

実施例 11 記載の方法に準じて、6 β -ナルトレキサミンの代わりに6 β -ナロキサミン、フタル酸無水物の代わりに4-メチルフタル酸無水物を用いて、表題化合物 56 のフリー体 46 mg (収率 32%) を得た。これを酒石酸塩として表題化合物 56 を得た。

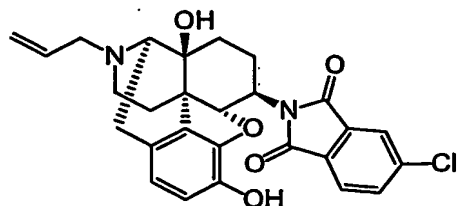
¹H-NMR (ppm) (300 MHz, CDCl₃)

7.69 (1H, d, J = 7.6 Hz), 7.63 (1H, s), 7.48 (1H, d, J = 7.8 Hz), 6.78 (1H, d, J = 8.1 Hz), 6.64 (1H, d, J = 8.1 Hz), 5.76–5.86 (1H, m), 5.16–5.24 (3H, m), 4.05 (1H, ddd, J = 13.2, 8.5, 4.4 Hz), 3.15 (2H, d, J = 6.4 Hz), 3.10 (1H, d, J = 18.3 Hz), 2.51 (3H, s), 2.54–2.96 (4H, m), 2.32 (1H, dt, J = 12.4, 4.9 Hz), 2.15 (1H, dt, J = 12.1, 3.7 Hz), 1.67–1.70 (1H, m), 1.43–1.53 (3H, m) (フリー体)

Mass (ESI) : 473 (M⁺+1)

15 実施例 57

N-(17-アリル-4,5 α -エポキシ-3,14-ジヒドロキシモルヒナン-6 β -イル)-4-クロロフタルイミド・酒石酸塩 (化合物 57) の合成

57

20 実施例 11 記載の方法に準じて、6 β -ナルトレキサミンの代わりに6 β -ナロキサミン、フタル酸無水物の代わりに4-クロロフタル酸無水物を用いて、表題化合物 57 のフリー体 66 mg (収率 44%) を得た。これを酒石酸塩として表題化合物 57 を得た。

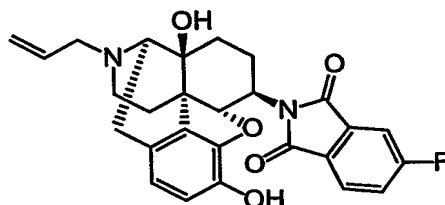
$^1\text{H-NMR}$ (ppm) (300 MHz, CDCl_3)

7.81 (1H, s), 7.78 (1H, d, $J = 7.8$ Hz), 7.68 (1H, d, $J = 7.8$ Hz),
 6.78 (1H, d, $J = 8.4$ Hz), 6.65 (1H, d, $J = 8.4$ Hz), 5.75–5.86 (1H, m),
 5.13–5.25 (3H, m), 4.06 (1H, ddd, $J = 13.1, 8.3, 4.5$ Hz), 3.15 (2H, d, J
 5 = 6.6 Hz), 3.11 (1H, d, $J = 19.8$ Hz), 2.95 (1H, d, $J = 5.4$ Hz), 2.54–
 2.80 (3H, m), 2.32 (1H, dt, $J = 11.7, 3.6$ Hz), 2.14 (1H, dt, $J = 11.7,$
 3.6 Hz), 1.68–1.72 (1H, m), 1.26–1.53 (3H, m) (フリー体)

Mass (ESI) : 493 ($\text{M}^+ + 1$)

実施例 58

10 N -(17-アリル-4,5 α -エポキシ-3,14-ジヒドロキシモルヒナン-6 β -イル)-4-フル
 ルオロフタルイミド・酒石酸塩 (化合物 58) の合成



58

15 実施例 11 記載の方法に準じて、6 β -ナルトレキサミンの代わりに6 β -ナロ
 キサミン、フタル酸無水物の代わりに4-フルオロフタル酸無水物を用いて、表題
 化合物 58 のフリー体 43 mg (収率 30%) を得た。これを酒石酸塩として表題化
 合物 58 を得た。

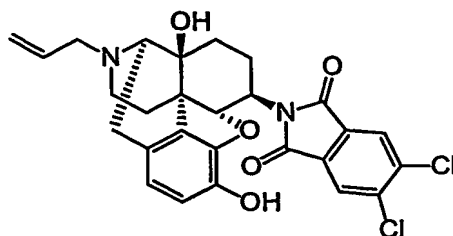
$^1\text{H-NMR}$ (ppm) (300 MHz, CDCl_3)

20 7.84 (1H, dd, $J = 8.0, 4.4$ Hz), 7.51 (1H, dd, $J = 6.8, 2.2$ Hz), 7.37
 (1H, dt, $J = 8.4, 2.4$ Hz), 6.76 (1H, d, $J = 8.3$ Hz), 6.64 (1H, d, $J = 8.3$
 Hz), 5.75–5.85 (1H, m), 5.13–5.23 (3H, m), 4.05 (1H, ddd, $J = 13.2, 8.5,$
 4.4 Hz), 3.14 (2H, d, $J = 6.4$ Hz), 3.11 (1H, d, $J = 18.3$ Hz), 2.94 (1H,
 d, $J = 5.6$ Hz), 2.53–2.82 (3H, m), 2.23 (1H, dt, $J = 12.0, 4.9$ Hz), 2.21
 (1H, dt, $J = 12.0, 4.9$ Hz), 1.67–1.71 (1H, m), 1.43–1.51 (3H, m) (フリー
 25 体)

Mass (ESI) : 477 ($\text{M}^+ + 1$)

実施例 59

N-(17-アリル-4,5 α -エポキシ-3,14-ジヒドロキシモルヒナン-6 β -イル)-4,5-ジクロロフタルイミド・酒石酸塩（化合物 59）の合成

59

実施例 11 記載の方法に準じて、6 β -ナルトレキサミンの代わりに6 β -ナロキサミン、フタル酸無水物の代わりに4,5-ジクロロフタル酸無水物を用いて、表題化合物 59 のフリー体 120 mg（収率 75%）を得た。これを酒石酸塩として表題化合物 59 を得た。

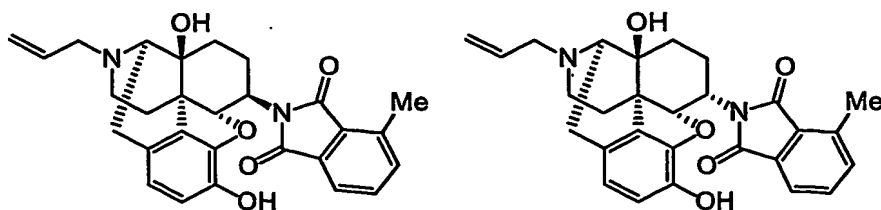
10 $^1\text{H-NMR}$ (ppm) (300 MHz, CDCl_3)

7.91 (2H, s,) 6.77 (1H, d, $J = 8.7$ Hz), 6.65 (1H, d, $J = 8.7$ Hz), 5.74-5.86 (1H, m), 5.16-5.25 (2H, m), 5.12 (1H, d, $J = 8.4$ Hz), 4.05 (1H, ddd, $J = 13.1, 8.3, 4.5$ Hz), 3.15 (2H, d, $J = 6.6$ Hz), 3.11 (1H, d, $J = 19.8$ Hz), 2.95 (1H, d, $J = 5.4$ Hz), 2.54-2.78 (3H, m), 2.31 (1H, dt, $J = 11.7, 3.6$ Hz), 2.13 (1H, dt, $J = 11.7, 3.6$ Hz), 1.68-1.72 (1H, m), 1.43-1.53 (3H, m) (フリー体)

Mass (ESI) : 527 ($\text{M}^+ + 1$)

実施例 60、61

20 *N*-(17-アリル-4,5 α -エポキシ-3,14-ジヒドロキシモルヒナン-6 β -イル)-3-メチルフタルイミド・酒石酸塩（化合物 60）、および*N*-(17-アリル-4,5 α -エポキシ-3,14-ジヒドロキシモルヒナン-6 α -イル)-3-メチルフタルイミド・酒石酸塩（化合物 61）の合成



6061

実施例 11 記載の方法に準じて、6 β -ナルトレキサミンの代わりに6-ナロキサミン（ジアステレオマー混合物）、フタル酸無水物の代わりに3-メチルフタル酸無水物を用いて、20時間加熱還流して、表題化合物 60 のフリー体 38 mg（収率 26%）、および表題化合物 61 のフリー体 16 mg（収率 11%）を得た。これらをそれぞれ酒石酸塩として表題化合物 60 および 61 を得た。

化合物 60¹H-NMR (ppm) (300 MHz, CDCl₃)

7.67 (1H, d, J = 7.3 Hz), 7.56 (1H, t, J = 7.4 Hz), 7.45 (1H, d, J = 7.5 Hz), 6.76 (1H, d, J = 8.1 Hz), 6.64 (1H, d, J = 8.1 Hz), 5.75-5.85 (1H, m), 5.16-5.23 (3H, m), 4.05 (1H, ddd, J = 13.2, 8.5, 4.4 Hz), 3.14 (2H, d, J = 6.3 Hz), 3.11 (1H, d, J = 18.6 Hz), 2.69 (3H, s), 2.54-2.96 (4H, m), 2.31 (1H, dt, J = 12.4, 4.9 Hz), 2.15 (1H, dt, J = 12.0, 3.6 Hz), 1.67-1.70 (1H, m), 1.43-1.51 (3H, m) (フリー体)

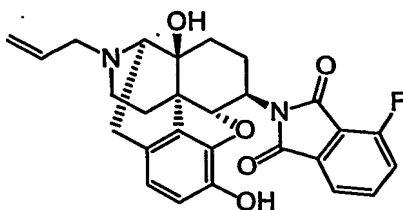
Mass (ESI) : 473 (M⁺+1)化合物 61¹H-NMR (ppm) (300 MHz, CDCl₃)

7.68 (d, 1H, J = 7.4 Hz), 7.56 (t, 1H, J = 7.4 Hz), 7.45 (d, 1H, J = 7.4 Hz), 6.83 (d, 1H, J = 8.4 Hz), 6.61 (d, 1H, J = 8.4 Hz), 5.79-5.88 (m, 1H), 5.17-5.25 (m, 2H), 4.82 (dt, 1H, J = 4.1 Hz, J = 14.0 Hz), 4.65 (d, 1H, J = 4.1 Hz), 3.12 (d, 2H, J = 6.3 Hz), 3.11 (d, 1H, J = 15.6 Hz), 2.98 (d, 1H, J = 6.6 Hz), 2.57-2.71 (m, 1H), 2.69 (s, 3H), 2.20-2.30 (m, 3H), 1.77-1.89 (m, 2H), 1.49-1.66 (m, 3H) (フリー体)

Mass (ESI) : 473 (M⁺+1)

25 実施例 62

N-(17-アリル-4,5 α -エポキシ-3,14-ジヒドロキシモルヒナン-6 β -イル)-3-フルオロフタルイミド・酒石酸塩（化合物 62）の合成

62

実施例 11 記載の方法に準じて、6 β -ナルトレキサミンの代わりに6 β -ナロキサミン、フタル酸無水物の代わりに3-フルオロフタル酸無水物を用いて、表題化合物 62 のフリー体 42 mg (収率 29%) を得た。これを酒石酸塩として表題化合物 62 を得た。

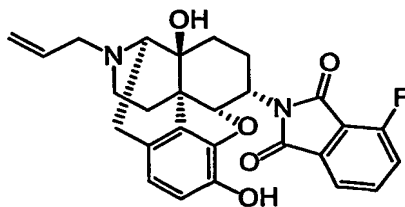
$^1\text{H-NMR}$ (ppm) (300 MHz, CDCl_3)

7.74 (1H, dt, $J = 7.7, 4.0$ Hz), 7.68 (1H, d, $J = 6.8$ Hz), 7.38 (1H, t, $J = 8.3$ Hz), 6.77 (1H, d, $J = 8.1$ Hz), 6.65 (1H, d, $J = 8.1$ Hz), 5.76–5.86 (1H, m), 5.15–5.24 (3H, m), 4.06 (1H, ddd, $J = 13.2, 8.5, 4.4$ Hz), 3.14 (2H, d, $J = 6.3$ Hz), 3.10 (1H, d, $J = 18.5$ Hz), 2.94 (1H, d, $J = 5.6$ Hz), 2.78–2.85 (1H, m), 2.63 (1H, dd, $J = 18.4, 5.7$ Hz), 2.56 (1H, dd, $J = 11.6, 4.5$ Hz), 2.31 (1H, dt, $J = 12.5, 5.0$ Hz), 2.15 (1H, dt, $J = 12.0, 4.0$ Hz), 1.68–1.72 (1H, m), 1.45–1.52 (3H, m) (フリー体)

Mass (ESI) : 477 ($\text{M}^+ + 1$)

実施例 63

N-(17-アリル-4,5 α -エポキシ-3,14-ジヒドロキシモルヒナン-6 α -イル)-3-フルオロフタルイミド・酒石酸塩 (化合物 63) の合成

63

実施例 11 記載の方法に準じて、6 β -ナルトレキサミンの代わりに6 α -ナロキサミン、フタル酸無水物の代わりに3-フルオロフタル酸無水物を用いて、20時間加熱還流して、表題化合物 63 のフリー体 70 mg (収率 32%) を得た。これを酒

石炭酸として表題化合物 63 を得た。

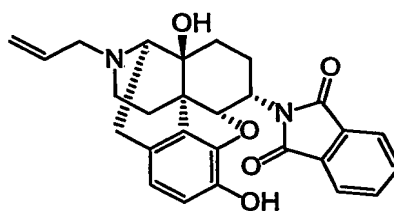
$^1\text{H-NMR}$ (ppm) (300 MHz, CDCl_3)

7.82–7.92 (m, 2H), 7.54 (t, 1H, $J = 7.4$ Hz), 6.98 (d, 1H, $J = 8.2$ Hz),
 6.77 (d, 1H, $J = 8.2$ Hz), 5.95–6.04 (m, 1H), 5.33–5.42 (m, 2H), 4.99 (dt,
 5 1H, $J = 4.1, 14.0$ Hz), 4.81 (d, 1H, $J = 4.1$ Hz), 3.28 (d, 2H, $J = 6.3$
 Hz), 3.19 (d, 1H, $J = 15.6$ Hz), 2.98 (d, 1H, $J = 6.9$ Hz), 2.83 (1H, dd,
 $J = 7.1, 18.5$ Hz), 2.73–2.76 (m, 1H), 2.36–2.46 (m, 3H), 1.39–2.00 (m,
 4H) (フリー体)

Mass (ESI) : 477 ($\text{M}^+ + 1$)

10 実施例 64

N-(17-アリル-4,5 α -エポキシ-3,14-ジヒドロキシモルヒナン-6 α -イル)-フタルイミド・酒石酸塩 (化合物 64) の合成



64

15 実施例 11 記載の方法に準じて、6 β -ナルトレキサミンの代わりに6 α -ナロキサミンを用いて、20時間加熱還流して、表題化合物 64 のフリー体 24 mg (収率 26%) を得た。これを酒石酸塩として表題化合物 64 を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (ppm) (300 MHz, CDCl_3)

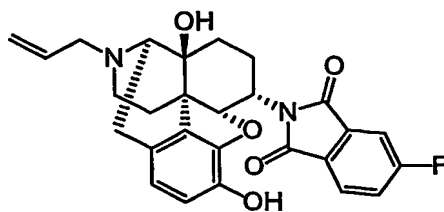
7.81–7.85 (m, 2H), 7.69–7.73 (m, 2H), 6.82 (d, 1H, $J = 8.2$ Hz), 6.59
 20 (d, 1H, $J = 8.2$ Hz), 5.75–5.90 (m, 1H), 5.16–5.24 (m, 2H), 4.83 (dt, 1H,
 $J = 4.0, 14.2$ Hz), 4.65 (d, 1H, $J = 4.0$ Hz), 3.12 (d, 2H, $J = 6.3$ Hz),
 3.11 (d, 1H, $J = 15.2$ Hz), 2.97 (d, 1H, $J = 6.9$ Hz), 2.52–2.71 (m, 2H),
 2.17–2.34 (m, 3H), 1.50–1.89 (m, 4H) (フリー体)

Mass (ESI) : 459 ($\text{M}^+ + 1$)

25 実施例 65

N-(17-アリル-4,5 α -エポキシ-3,14-ジヒドロキシモルヒナン-6 α -イル)-4-フ

ルオロフタルイミド・酒石酸塩（化合物 65）の合成



65

実施例 11 記載の方法に準じて、 6β -ナルトレキサミンの代わりに 6α -ナロ
5 キサミン、フタル酸無水物の代わりに4-フルオロフタル酸無水物を用いて、20時
間加熱還流して、表題化合物 65 のフリー体 70 mg（収率 32%）を得た。これを
酒石酸塩として表題化合物 65 を得た。

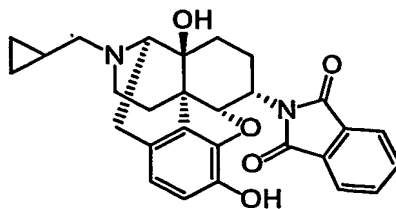
$^1\text{H-NMR}$ (ppm) (300 MHz, CDCl_3)

7.84 (dd, 1H, $J = 4.4, 8.2$ Hz), 7.51 (dd, 1H, $J = 2.2, 4.4$ Hz), 7.37
10 (dt, 1H, $J = 2.2, 8.2$ Hz), 6.81 (d, 1H, $J = 8.3$ Hz), 6.61 (d, 1H, $J = 8.3$
Hz), 5.86–5.77 (m, 1H), 5.24–5.17 (m, 2H), 4.85–4.79 (m, 2H), 4.64–4.63
(m, 1H), 3.09–3.13 (m, 1H), 2.97 (d, 1H, $J = 6.6$ Hz), 2.67 (dd, 1H, $J =$
6.8, 18.4, Hz), 2.57 (m, 1H), 2.20–2.30 (m, 3H), 1.79–1.87 (m, 1H),
1.51–1.65 (m, 4H) (フリー体)

15 Mass (ESI) : 477 ($\text{M}^+ + 1$)

実施例 66

N-(17-シクロプロピルメチル-4,5 α -エポキシ-3,14-ジヒドロキシモルヒナン-
6 α -イル)-フタルイミド・酒石酸塩（化合物 66）の合成



66

20

実施例 11 記載の方法に準じて、 6β -ナルトレキサミンの代わりに 6α -ナルト
レキサミンを用いて、20時間加熱還流して、表題化合物 66 のフリー体 46 mg
(収率 22%) を得た。これを酒石酸塩として表題化合物 66 を得た。

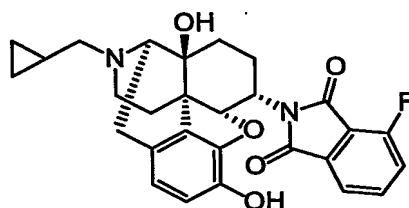
$^1\text{H-NMR}$ (ppm) (300 MHz, CDCl_3)

7.81–7.87 (m, 2H), 7.68–7.74 (m, 2H), 6.81 (d, 1H, $J = 7.9$ Hz), 6.59 (d, 1H, $J = 7.9$ Hz), 5.08 (bs, 1H), 4.83 (dt, 1H, $J = 3.9, 14.1$ Hz), 4.65 (d, 1H, $J = 3.9$ Hz), 3.15 (d, 1H, $J = 6.8$ Hz), 3.07 (d, 1H, $J = 18.4$ Hz), 2.69 (d, 1H, $J = 6.6$ Hz), 2.63 (d, 1H, $J = 6.9$ Hz), 2.43–2.19 (m, 5H), 1.79–1.91 (m, 1H), 1.49–1.69 (m, 3H), 0.83–0.92 (m, 1H), 0.54–0.59 (m, 2H), 0.12–0.17 (m, 2H) (フリー体)

Mass (ESI) : 473 ($M^+ + 1$)

実施例 67

10 *N*-(17-シクロプロピルメチル-4,5 α -エポキシ-3,14-ジヒドロキシモルヒナン-6 α -イル)-3-フルオロフタルイミド・酒石酸塩 (化合物 67) の合成



67

15 実施例 11 記載の方法に準じて、6 β -ナルトレキサミンの代わりに6 α -ナルトレキサミン、フタル酸無水物の代わりに3-フルオロフタル酸無水物を用いて、20時間加熱還流して、表題化合物 67 のフリー体 5 mg (収率 4%) を得た。これを酒石酸塩として表題化合物 67 を得た。

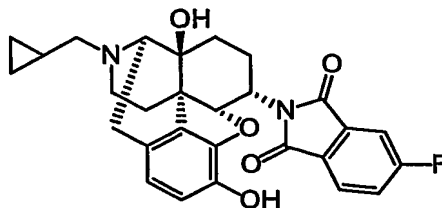
$^1\text{H-NMR}$ (ppm) (300 MHz, CDCl_3)

20 7.74–7.67 (m, 2H), 7.39 (t, 1H, $J = 7.9$ Hz), 6.82 (d, 1H, $J = 7.8$ Hz), 6.60 (d, 1H, $J = 7.8$ Hz), 4.82 (dt, 1H, $J = 3.9, 14.1$ Hz), 4.65 (d, 1H, $J = 4.2$ Hz), 3.16 (d, 1H, $J = 6.6$ Hz), 3.08 (d, 1H, $J = 18.3$ Hz), 2.70 (d, 1H, $J = 7.2$ Hz), 2.64 (d, 1H, $J = 7.2$ Hz), 2.21–2.42 (m, 5H), 1.91–1.53 (m, 4H), 0.86–0.88 (m, 1H), 0.54–0.59 (m, 2H), 0.14–0.18 (m, 2H) (フリー体)

25 Mass (ESI) : 491 ($M^+ + 1$)

実施例 68

N-(17-シクロプロピルメチル-4,5 α -エポキシ-3,14-ジヒドロキシモルヒナン-6 α -イル)-4-フルオロフタルイミド・酒石酸塩（化合物 68）の合成



68

- 5 実施例 11 記載の方法に準じて、6 β -ナルトレキサミンの代わりに6 α -ナルトレキサミン、フタル酸無水物の代わりに4-フルオロフタル酸無水物を用いて、20時間加熱還流して、表題化合物 68 のフリー体 102 mg（収率 34%）を得た。これを酒石酸塩として表題化合物 68 を得た。

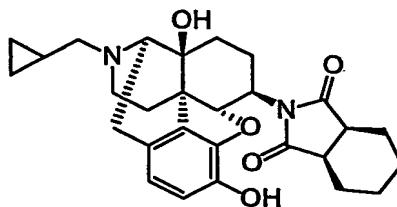
¹H-NMR (ppm) (300 MHz, CDCl₃)

- 10 0.14 (dd, 2H, J = 9.6, 5.2 Hz), 0.55 (m, 2H), 0.87 (m, 1H), 1.59 (m, 4H), 1.84 (dt, 1H, J = 14.4, 10.0 Hz), 2.24 (tt, 2H, J = 14.4, 9.6 Hz), 2.31 (d, 1H, J = 7.2 Hz), 2.38 (ddd, 2H, J = 26.0, 12.8, 6.4 Hz), 2.64 (d, 1H, J = 6.8 Hz), 2.68 (d, 1H, J = 7.2 Hz), 3.07 (d, 1H, J = 18.8 Hz), 3.15 (d, 1H, J = 6.8 Hz), 4.65 (d, 1H, J = 4.0 Hz), 4.82 (brdt, 2H, J = 14.4, 4.0 Hz), 6.60 (d, 1H, J = 8.4 Hz), 6.81 (d, 1H, J = 8.4 Hz), 7.38 (td, 1H, J = 8.0, 2.4 Hz), 7.52 (dd, 1H, J = 7.2, 2.4 Hz), 7.85 (dd, 1H, J = 8.0, 4.0 Hz) (フリー体)
- 15

Mass (ESI) : 491 (M⁺+1)

実施例 69

- 20 *N*-(17-シクロプロピルメチル-4,5 α -エポキシ-3,14-ジヒドロキシモルヒナン-6 β -イル)-ヘキサヒドロフタルイミド・酒石酸塩（化合物 69）の合成



69

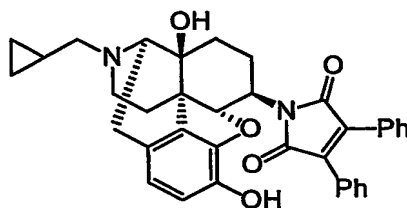
実施例 11 記載の方法に準じて、フタル酸無水物の代わりにヘキサヒドロフタル酸無水物を用いて、表題化合物 69 のフリー体 34 mg (収率 47%) を得た。これを酒石酸塩として表題化合物 69 を得た。

¹H-NMR (ppm) (300 MHz, CDCl₃)

- 5 6.75 (d, 1H, J = 8.2 Hz), 6.61 (d, 1H, J = 8.2 Hz), 5.10 (d, 1H, J = 8.2 Hz), 3.98 (ddd, 1H, J = 4.5, 8.3, 13.1 Hz), 3.10 (d, 1H, J = 5.1 Hz), 3.04 (d, 1H, J = 18.4 Hz), 2.84-2.90 (m, 2H), 2.58-2.77 (m, 3H), 2.28-2.39 (m, 3H), 2.10-2.18 (m, 1H), 1.23-1.94 (m, 14H), 0.83-0.85 (m, 1H), 0.51-0.57 (m, 2H), 0.13-0.14 (m, 2H) (フリー体)
- 10 Mass (ESI) : 479 (M⁺+1)

実施例 70

N-(17-シクロプロピルメチル-4,5 α -エポキシ-3,14-ジヒドロキシモルヒナン-6 β -イル)-2,3-ジフェニルマレイミド・酒石酸塩 (化合物 70) の合成



70

15

実施例 11 記載の方法に準じて、フタル酸無水物の代わりに2,3-ジフェニルマレイン酸無水物、DMFの代わりにトルエンを溶媒に用いて、表題化合物 70 のフリー体 98 mg (収率 58%) を得た。これを酒石酸塩として表題化合物 70 を得た。

- 20 ¹H-NMR (ppm) (300 MHz, CDCl₃)

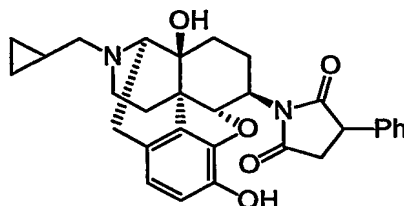
- 7.49 (d, 4H, J = 7.2 Hz), 7.33-7.39 (m, 6H), 6.74 (d, 1H, J = 8.0 Hz), 6.61 (d, 1H, J = 8.0 Hz), 5.20 (d, 1H, J = 8.0 Hz), 4.08 (ddd, 1H, J = 4.4, 8.2, 13.0 Hz), 3.13 (d, 1H, J = 5.2 Hz), 3.06 (d, 1H, J = 18.4 Hz), 2.61-2.94 (m, 3H), 2.31-2.40 (m, 3H), 2.14 (dt, 1H, J = 3.2, 10.3 Hz), 1.71 (d, 1H, J = 12.8 Hz), 1.47-1.53 (m, 3H), 0.82-0.89 (m, 1H), 0.53-0.55 (m, 2H), 0.13-0.14 (m, 2H) (フリー体)
- 25

Mass (ESI) : 574 (M⁺)

実施例 71

N-(17-シクロプロピルメチル-4,5 α -エポキシ-3,14-ジヒドロキシモルヒナン-6 β -イル)-2-フェニル-コハク酸イミド (ジアステレオマー混合物)・酒石酸塩

5 (化合物 71) の合成



71

実施例 11 記載の方法に準じて、フタル酸無水物の代わりに2-フェニル-コハク酸無水物、DMFの代わりにトルエンを溶媒に用いて、表題化合物 71 のフリー体 (ジアステレオマー混合物) 113 mg (収率 78%) を得た。これを酒石酸塩として表題化合物 71 を得た。

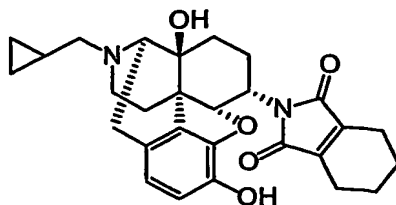
¹H-NMR (ppm) (300 MHz, CDCl₃)

7.23-7.37 (m, 5H), 6.73 (d, 1H, J = 8.0 Hz), 6.60 (d, 1H, J = 8.0 Hz), 5.17 (d, 1H, J = 8.0 Hz), 4.08 (m, 2H), 3.10-3.27 (m, 2H), 3.03 (d, 1H, J = 18.8 Hz), 2.58-2.87 (m, 4H), 2.31-2.38 (m, 3H), 2.12 (dt, 1H, J = 3.2, 10.3 Hz), 1.68 (d, 1H, J = 12.8 Hz), 1.37-1.50 (m, 3H), 0.82-0.89 (m, 1H), 0.53-0.55 (m, 2H), 0.13-0.14 (m, 2H) (フリー体)

Mass (ESI) : 500 (M⁺)

実施例 72

N-(17-シクロプロピルメチル-4,5 α -エポキシ-3,14-ジヒドロキシモルヒナン-6 α -イル)-3,4,5,6-テトラヒドロフタルイミド・メタンスルホン酸塩 (化合物 72) の合成



72

実施例 11 記載の方法に準じて、6 β -ナルトレキサミンの代わりに6 α -ナルトレキサミン、フタル酸無水物の代わりに3,4,5,6-テトラヒドロフタル酸無水物、DMFの代わりにトルエンを溶媒に用いて、22時間加熱還流して、表題化合物 72 のフリー体 18 mg (収率 13%) を得た。これをメタンスルホン酸塩として表題化合物 72 を得た。

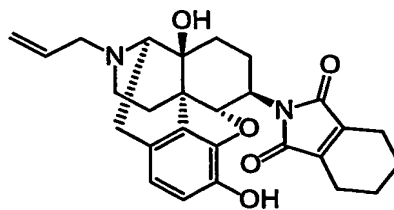
¹H-NMR (ppm) (400 MHz, CDCl₃)

6.79 (1H, d, J = 8.3 Hz), 6.57 (1H, d, J = 8.3 Hz), 4.61 (1H, dt, J = 14.2, 4.0 Hz), 4.55 (1H, m), 3.12 (1H, d, J = 6.6 Hz), 3.05 (1H, d, J = 18.5 Hz), 2.6–2.7 (2H, m), 2.2–2.4 (8H, m), 2.05–2.10 (1H, m), 1.7–1.8 (5H, m), 1.6 (1H, m), 1.40–1.55 (2H, m), 0.8–0.9 (1H, m), 0.5–0.6 (2H, m), 0.1–0.2 (2H, m) (フリー体)

Mass (ESI) : 476 (M⁺)

実施例 73

N-(17-アリル-4,5 α -エポキシ-3,14-ジヒドロキシモルヒナン-6 β -イル)-3,4,5,6-テトラヒドロフタルイミド・メタンスルホン酸塩 (化合物 73) の合成

73

実施例 11 記載の方法に準じて、6 β -ナルトレキサミンの代わりに6 β -ナルキサミン、フタル酸無水物の代わりに3,4,5,6-テトラヒドロフタル酸無水物、DMFの代わりにトルエンを溶媒に用いて、表題化合物 73 のフリー体 216 mg (収率 71%) を得た。これをメタンスルホン酸塩として表題化合物 73 を得た。

¹H-NMR (ppm) (400 MHz, CDCl₃)

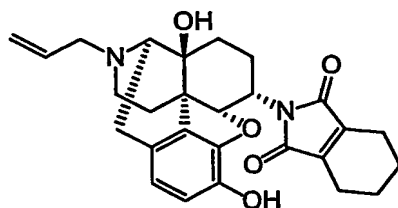
1.35–1.46 (3H, m), 1.64 (1H, m), 1.76 (4H, br), 2.26 (1H, dd, J = 12.4, 4.8 Hz), 2.33 (5H, br), 2.54–2.65 (3H, m), 2.92 (1H, br), 3.07 (1H, d, J = 18.4 Hz), 3.13 (3H, brd, J = 6.0 Hz), 3.82 (1H, ddd, J = 12.8,

8.4, 4.8 Hz), 5.04 (1H, d, $J = 8.4$ Hz), 5.16 (2H, brd, $J = 20.4$ Hz), 5.20 (1H, d, $J = 10.8$ Hz), 5.80 (1H, ddt, $J = 16.8, 10.0, 6.8$ Hz), 6.62 (1H, d, $J = 8.0$ Hz), 6.75 (1H, d, $J = 8.0$ Hz) (フリー体)

Mass (ESI) : 463 ($M^+ + 1$)

5 実施例 74

N-(17-アリル-4,5 α -エポキシ-3,14-ジヒドロキシモルヒナン-6 α -イル)-3,4,5,6-テトラヒドロフタルイミド・メタンスルホン酸塩 (化合物 74) の合成



74

10 実施例 11 記載の方法に準じて、6 β -ナルトレキサミンの代わりに6 α -ナロキサミン、フタル酸無水物の代わりに3,4,5,6-テトラヒドロフタル酸無水物、DMFの代わりにトルエンを溶媒に用いて、20時間加熱還流して、表題化合物 74 のフリー体 30 mg (収率 21%) を得た。これをメタンスルホン酸塩として表題化合物 74 を得た。

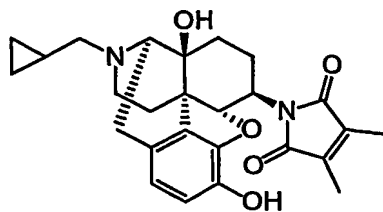
15 $^1\text{H-NMR}$ (ppm) (400 MHz, CDCl_3)

6.81 (d, 1H, $J = 8.1$ Hz), 6.60 (d, 1H, $J = 8.3$ Hz), 5.83 (m, 1H), 5.22 (d, 1H, $J = 17.3$ Hz), 5.19 (d, 1H, $J = 10.0$ Hz), 4.60-4.64 (m, 1H), 4.56 (d, 1H, $J = 3.2$ Hz), 3.09-3.13 (m, 3H), 2.97 (d, 1H, $J = 6.6$ Hz), 2.65 (dd, 1H, $J = 6.6, 16.8$ Hz), 2.58 (d, 1H, $J = 7.8$ Hz), 2.25-2.34 (m, 5H), 2.06-2.13 (m, 1H), 1.77-1.82 (m, 4H), 1.64 (d, 1H, $J = 9.5$ Hz), 1.43-1.54 (m, 2H) (フリー体)

Mass (ESI) : 463 ($M^+ + 1$)

実施例 75

25 *N*-(17-シクロプロピルメチル-4,5 α -エポキシ-3,14-ジヒドロキシモルヒナン-6 β -イル)-2,3-ジメチルマレイミド・酒石酸塩 (化合物 75) の合成

75

6 β -ナルトレキサミン 100 mg (0.29 mmol) を酢酸 10mL に溶解させ、2,3-ジメ
 チルマレイン酸無水物 110 mg (0.88 mmol) を加えて、125 °C にて 20 時間攪拌し
 5 た。反応溶液を室温に放冷し、反応混合液をエバポレーターにて濃縮した後、反
 応残査に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えてクロロホルムにて抽出した。有
 機層を合わせて、水、飽和食塩水にて洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、
 濃縮して粗生成物を得た。得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフ
 10 ーにて精製し、表題化合物 75 のフリー体 36 mg (収率 27%) を得た。これを酒
 石酸塩として表題化合物 75 を得た。

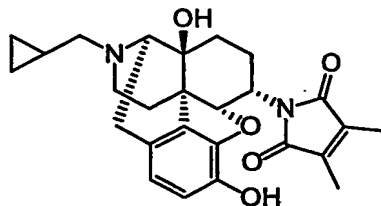
¹H-NMR (ppm) (300 MHz, CDCl₃)

6.73 (brs, 1H), 6.60 (brs, 1H), 5.02 (brd, 1H, J = 7.1 Hz), 3.81-3.87
 (m, 1H), 3.47 (brd, 1H, J = 5.4 Hz), 3.01-3.09 (brm, 2H), 2.64 (brs, 2H),
 2.59 (brs, 1H), 2.37 (brd, 2H, J = 6.4 Hz), 2.12 (brt, 1H, J = 12.2 Hz),
 15 1.96 (s, 6H), 1.65 (brd, 1H, J = 13.2 Hz), 1.36-1.47 (brm, 3H), 0.84
 (brs, 1H), 0.52-0.54 (brm, 2H), 0.13 (brs, 2H) (フリー体)

Mass (ESI) : 451 (M⁺+1)

実施例 76

20 *N*-(17-シクロプロピルメチル-4,5 α -エポキシ-3,14-ジヒドロキシ-モルヒナ
 ン-6 α -イル)-2,3-ジメチル-マレイミド・酒石酸塩 (化合物 76) の合成

76

実施例 75 記載の方法に準じて、6 β -ナルトレキサミンの代わりに6 α -ナル

トレキサミンを用いて、表題化合物 76 のフリー体 8 mg (収率 7.5%) を得た。
これを酒石酸塩として表題化合物 76 を得た。

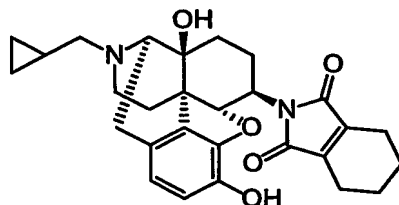
$^1\text{H-NMR}$ (ppm) (300 MHz, CDCl_3)

6.78 (d, 1H, $J = 8.1$ Hz), 6.56 (d, 1H, $J = 8.1$ Hz), 4.61 (dt, 1H, $J =$
5 3.9, 14.2 Hz), 4.54 (d, 1H, $J = 3.9$ Hz), 3.12 (d, 1H, $J = 6.6$ Hz), 3.04
(d, 1H, $J = 18.3$ Hz), 2.60–2.78 (brm, 2H), 2.22–2.41 (m, 4H), 1.99–2.12
(m, 1H), 1.95 (s, 6H), 1.74–1.83 (m, 1H), 1.58–1.66 (brm, 1H), 1.50 (dd,
1H, $J = 9.3, 14.9$ Hz), 1.37–1.44 (m, 1H), 0.81–0.90 (m, 1H), 0.53–0.57
(m, 2H), 0.11–0.15 (m, 2H) (フリー体)

10 Mass (ESI) : 451 ($\text{M}^+ + 1$)

実施例 77

N-(17-シクロプロピルメチル-4,5 α -エポキシ-3,14-ジヒドロキシ-モルヒナ
ン-6 β -イル)-3,4,5,6-テトラヒドロフタルイミド・酒石酸塩 (化合物 77) の合
成



77

15

6 β -ナルトレキサミン 113 mg (0.33 mmol) をクロロホルム 3.3 mL に溶解させ、
3,4,5,6-テトラヒドロフタル酸無水物 58 mg (0.38 mmol)、トリエチルアミン 114
 μL (0.82 mmol) を加えて、室温にて 50 分間攪拌した。その後、この反応溶液に
20 トリエチルアミン 234 μL (1.68 mmol)、無水酢酸 158 μL (1.68 mmol) を加え
て、1 時間加熱還流した。その後、室温に放冷し、反応混合液をエバポレーター
にて濃縮した後、メタノール 3 mL、28% アンモニア水 300 μL を加えて、室温で
4 時間攪拌した。その後、反応溶液に水を加えてクロロホルムにて抽出した。有
機層を合わせて、水、飽和食塩水にて洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、
25 濃縮して粗生成物を得た。得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフ
ィーにて精製し、表題化合物 77 のフリー体 121 mg (収率 77%) を得た。これをメ

タンスルホン酸塩として表題化合物77を得た。

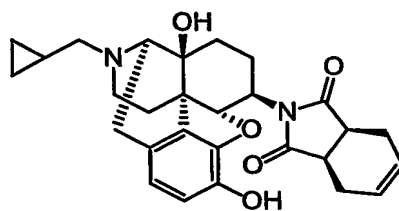
¹H-NMR (ppm) (300 MHz, CDCl₃)

0.12 (2H, m), 0.52 (2H, m), 0.84 (1H, m), 1.43 (3H, m), 1.65 (1H, m),
1.76 (4H, br), 2.12 (3H, td, J = 12.0, 3.6 Hz), 2.26-2.38 (7H, m), 2.63
5 (3H, m), 3.03 (1H, d, J = 18.4 Hz), 3.08 (1H, d, J = 5.6 Hz), 3.83 (1H,
ddd, J = 13.2, 8.4, 3.6 Hz), 5.05 (1H, d, J = 8.4 Hz), 6.60 (1H, d, J =
8.4 Hz) (フリー体)

Mass (ESI) : 477 (M⁺+1)

実施例 78

10 *N*-(17-シクロプロピルメチル-4,5α-エポキシ-3,14-ジヒドロキシ-モルヒナン-6β-イル)-シス-1,2,3,6-テトラヒドロフタルイミド・メタンスルホン酸塩
(化合物 78) の合成



78

15 実施例 77 記載の方法に準じて、3,4,5,6-テトラヒドロフタル酸無水物の代わりにシス-1,2,3,6-テトラヒドロフタル酸無水物を用いて、表題化合物 78 のフリー体 13 mg (収率 11%) を得た。これをメタンスルホン酸塩として表題化合物 78 を得た。

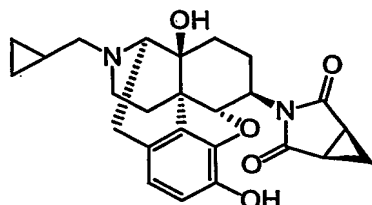
¹H-NMR (ppm) (300 MHz, CDCl₃)

20 0.10 (2H, m), 0.51 (2H, m), 0.83 (1H, m), 1.12 (1H, t, J = 7.2 Hz),
1.18 (1H, t, J = 7.2 Hz), 1.25 (1H, m), 1.42 (2H, dd, J = 13.2, 3.0 Hz),
1.62 (2H, brdt, J = 13.2, 3.3 Hz), 2.07-2.24 (3H, m), 2.28 (1H, dd, J =
12.3, 4.8 Hz), 2.35 (2H, d, J = 6.3 Hz), 2.55-2.69 (4H, m), 3.05-3.09
(3H, m), 3.88 (1H, ddd, J = 13.2, 8.1, 4.8 Hz), 5.06 (2H, brd, J = 8.1
25 Hz), 5.91 (2H, t, J = 3.0 Hz), 6.59 (1H, d, J = 8.4 Hz), 6.73 (1H, d, J
= 8.4 Hz) (フリー体)

Mass (ESI) : 477 ($M^+ + 1$)

実施例 79

5 *N*-(17-シクロプロピルメチル-4,5 α -エポキシ-3,14-ジヒドロキシ-モルヒナン-6 β -イル)-1,2-シクロプロパンジカルボイミド・メタンスルホン酸塩 (化合物 79) の合成



79

10 実施例 77 記載の方法に準じて、3,4,5,6-テトラヒドロフタル酸無水物の代わりに1,2-シクロプロパンジカルボン酸無水物を用いて、表題化合物 79 のフリー体 5 mg (収率 5%) を得た。これをメタンスルホン酸塩として表題化合物 79 を得た。

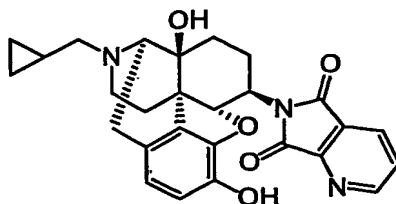
$^1\text{H-NMR}$ (ppm) (300 MHz, CDCl_3)

0.18 (2H, m), 0.57 (2H, m), 0.89 (3H, m), 1.25-1.45 (8H, m), 1.53 (1H, ddd, $J = 12.9, 7.8, 4.5$ Hz), 1.69 (1H, brd, $J = 13.5$ Hz), 2.19 (1H, m),
 15 2.32-2.45 (2H, m), 2.48 (2H, dd, $J = 7.8, 3.6$ Hz), 2.61-2.70 (2H, m), 3.70 (1H, m), 4.99 (1H, d, $J = 8.1$ Hz), 6.60 (1H, d, $J = 8.1$ Hz), 6.75 (1H, d, $J = 8.1$ Hz) (フリー体)

Mass (ESI) : 437 ($M^+ + 1$)

実施例 80

20 *N*-(17-シクロプロピルメチル-4,5 α -エポキシ-3,14-ジヒドロキシ-モルヒナン-6 β -イル)-2,3-ピリジンジカルボイミド・メタンスルホン酸塩 (化合物 80) の合成



80

6 β -ナルトレキサミン 113 mg (0.33 mmol) をクロロホルム 3.3 mL に溶解させ、
2,3-ピリジンジカルボン酸無水物 57 mg (0.38 mmol)、トリエチルアミン 136 μ L
(0.96 mmol) を加えて、室温にて 2 時間攪拌した。その後、この反応溶液にトリエ
5 チルアミン 227 μ L (1.63 mmol)、無水酢酸 154 μ L (1.63 mmol) を加えて、3
時間加熱還流した。室温に放冷し、反応混合液に飽和炭酸水素ナトリウム溶液を
加えてクロロホルムにて抽出した。有機層を合わせて、水、飽和食塩水にて洗浄
し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、濃縮して粗反応物を得た。

この反応物をアセトン 3 mL に溶解させ、3N 塩酸 1.5 mL を加えて、27 時間加
10 熱還流した。その後、反応溶液に水を加えてクロロホルムにて抽出した。有機層
を合わせて、水、飽和食塩水にて洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、濃縮
して粗生成物を得た。得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー
にて精製し、表題化合物 80 のフリー体 13 mg (収率 8%) を得た。これをメタンス
ルホン酸塩として表題化合物 80 を得た。

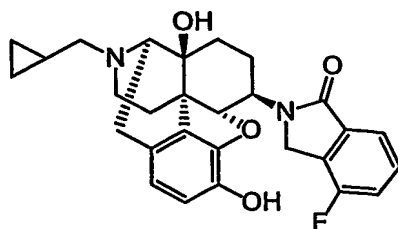
15 $^1\text{H-NMR}$ (ppm) (300 MHz, CDCl_3)

0.13 (2H, m), 0.54 (2H, m), 0.87 (1H, m), 1.49 (3H, m), 1.73 (2H, brd,
 $J = 13.2$ Hz), 1.99 (1H, d, $J = 16.1$ Hz), 2.38 (5H, m), 2.67 (2H, d, $J =$
6.1 Hz), 3.07 (1H, d, $J = 9.8$ Hz), 3.15 (1H, br), 4.15 (1H, ddd, $J =$
12.7, 8.8, 4.8 Hz), 5.17 (1H, d, $J = 7.3$ Hz), 6.62 (1H, d, $J = 8.3$ Hz),
20 6.78 (1H, d, $J = 8.3$ Hz), 7.63 (1H, dd, $J = 7.6, 5.1$ Hz), 8.17 (1H, dd,
 $J = 7.6, 1.2$ Hz), 8.98 (1H, dd, $J = 4.8, 1.2$ Hz) (フリー体)

Mass (ESI) : 474 ($M^+ + 1$)

実施例 81

2-(17-シクロプロピルメチル-4,5 α -エポキシ-3,14-ジヒドロキシ-モルヒナ
25 ン-6 β -イル)-4-フルオロ-2,3-ジヒドロ-イソインドール-1-オン・メタンスルホ
ン酸塩 (化合物 81) の合成

81

実施例 25および28 記載の方法に準じて、*N*-(17-シクロプロピルメチル-4,5
 α -エポキシ-3,14-ジヒドロキシ-モルヒナン-6 β -イル)-フタルイミドの代わり
 5 に、実施例17で得られた *N*-(17-シクロプロピルメチル-4,5 α -エポキシ-3,14-ジ
 ヒドロキシ-モルヒナン-6 β -イル)-3-フルオロ-フタルイミドを用いて、表題化
 合物 81 のフリー体 11 mg (収率 13% : 2steps) を得た。これをメタンスルホン
 酸塩として表題化合物 81 を得た。

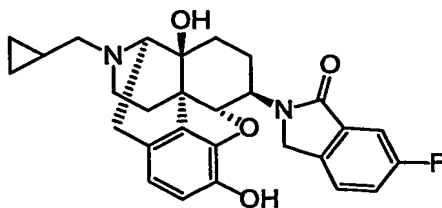
$^1\text{H-NMR}$ (ppm) (300 MHz, CDCl_3)

10 0.14 (2H, m), 0.54 (2H, m), 0.85 (1H, m), 1.47-1.73 (4H, m), 2.13-2.29
 (4H, m), 2.38 (2H, d, $J = 6.3$ Hz), 2.59-2.67 (2H, m), 3.05 (1H, d, $J =$
 18.9 Hz), 3.10 (1H, d, $J = 5.4$ Hz), 4.25 (1H, ddd, $J = 13.5, 8.1, 4.8$
 Hz), 4.53 (3H, m), 4.68 (1H, d, $J = 7.8$ Hz), 6.62 (1H, d, $J = 8.1$ Hz),
 6.76 (1H, d, $J = 8.1$ Hz), 7.22 (1H, t, $J = 8.7$ Hz), 7.42-7.49 (1H, m),
 15 7.64 (1H, d, $J = 7.8$ Hz) (フリー体)

Mass (ESI) : 477 ($\text{M}^+ + 1$)

実施例 82

2-(17-シクロプロピルメチル-4,5 α -エポキシ-3,14-ジヒドロキシ-モルヒナ
 ン-6 β -イル)-6-フルオロ-2,3-ジヒドロ-イソインドール-1-オン・メタンスルホ
 20 ン酸塩 (化合物 82) の合成

82

実施例 25および28 記載の方法に準じて、*N*-(17-シクロプロピルメチル-4,5

α -エポキシ-3,14-ジヒドロキシ-モルヒナン-6 β -イル)-フタルイミドの代わりに、実施例16で得られた *N*-(17-シクロプロピルメチル-4,5 α -エポキシ-3,14-ジヒドロキシ-モルヒナン-6 β -イル)-4-フルオロ-フタルイミドを用いて、表題化合物 82 のフリー体 19 mg (収率 25%: 2steps) を得た。これをメタンスルホン酸塩として表題化合物 82 を得た。

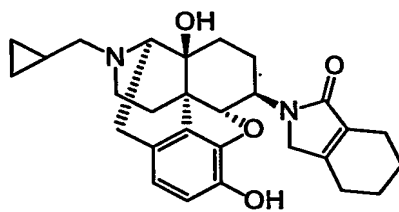
$^1\text{H-NMR}$ (ppm) (300 MHz, CDCl_3)

0.13 (2H, m), 0.53 (2H, m), 0.85 (1H, m), 1.47-1.72 (4H, m), 2.15-2.27 (4H, m), 2.39 (2H, d, $J = 6.3$ Hz), 2.59-2.67 (2H, m), 3.06 (1H, d, $J = 18.6$ Hz), 3.12 (1H, d, $J = 5.4$ Hz), 4.23 (1H, ddd, $J = 12.9, 8.4, 3.6$ Hz), 4.46 (3H, m), 4.66 (1H, d, $J = 8.4$ Hz), 6.60 (1H, d, $J = 8.1$ Hz), 6.77 (1H, dd, $J = 8.1, 1.5$ Hz), 7.11-7.82 (3H, m) (フリー体)

Mass (ESI) : 477 ($\text{M}^+ + 1$)

実施例 83

2-(17-シクロプロピルメチル-4,5 α -エポキシ-3,14-ジヒドロキシ-モルヒナン-6 β -イル)-2,3,4,5,6,7-ヘキサヒドロ-イソインドール-1-オン・酒石酸塩 (化合物 83) の合成



83

実施例 25および28 記載の方法に準じて、*N*-(17-シクロプロピルメチル-4,5 α -エポキシ-3,14-ジヒドロキシ-モルヒナン-6 β -イル)-フタルイミドの代わりに、実施例77で得られた *N*-(17-シクロプロピルメチル-4,5 α -エポキシ-3,14-ジヒドロキシ-モルヒナン-6 β -イル)-3,4,5,6-テトラヒドロフタルイミドを用いて、表題化合物 83 のフリー体 16 mg (収率 43%: 2steps) を得た。これをメタンスルホン酸塩として表題化合物 83 を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (ppm) (400 MHz, CDCl_3)

6.75 (d, 1H, $J = 8.3$ Hz), 6.58 (d, 1H, $J = 8.3$ Hz) 4.54 (d, 1H, $J =$

8.1 Hz), 4.06 (ddd, $J = 4.5, 8.3, 13.1$ Hz), 3.93 (d, 1H, $J = 18.8$ Hz), 3.85 (d, 1H, $J = 18.8$ Hz), 3.09 (bs, 1H), 3.03 (d, 1H, $J = 18.3$ Hz), 2.65–2.59 (m, 2H), 2.06–2.39 (m, 9H), 1.47–1.74 (m, 8H), 0.83–0.85 (m, 1H), 0.52–0.54 (m, 2H), 0.13–0.14 (m, 2H) (フリー体)

5 Mass (ESI) : 463 ($M^+ + 1$)

実施例 84

2-(17-アリル-4,5 α -エポキシ-3,14-ジヒドロキシ-モルヒナン-6 β -イル)-2,3,4,5,6,7-ヘキサヒドロ-イソインドール-1-オン・メタンスルホン酸塩 (化合物 84) の合成



84

実施例 25および28 記載の方法に準じて、*N*-(17-シクロプロピルメチル-4,5 α -エポキシ-3,14-ジヒドロキシ-モルヒナン-6 β -イル)-フタルイミドの代わりに、実施例73で得られた *N*-(17-アリル-4,5 α -エポキシ-3,14-ジヒドロキシ-モルヒナン-6 β -イル)-3,4,5,6-テトラヒドロフタルイミドを用いて、表題化合物 84 のフリー体 77 mg (収率 52% : 2steps) を得た。これをメタンスルホン酸塩として表題化合物 84 を得た。

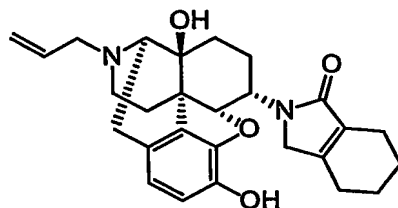
$^1\text{H-NMR}$ (ppm) (400 MHz, CDCl_3)

1.41–1.80 (8H, m), 2.07–2.29 (7H, m), 2.51 (1H, br), 2.60 (1H, dd, $J = 18.0, 5.6$ Hz), 2.90 (1H, d, $J = 5.6$ Hz), 3.07 (1H, d, $J = 18.0$ Hz), 3.12 (3H, brd, $J = 6.0$ Hz), 3.88 (1H, d, $J = 18.8$ Hz), 3.96 (1H, d, $J = 18.8$ Hz), 4.15 (1H, ddd, $J = 12.8, 7.6, 4.4$ Hz), 4.45 (1H, d, $J = 8.0$ Hz), 5.15 (2H, brd, $J = 10.0$ Hz), 5.21 (1H, d, $J = 16.8$ Hz), 5.79 (1H, ddt, $J = 16.8, 10.0, 6.4$ Hz), 6.59 (1H, d, $J = 8.0$ Hz), 6.76 (1H, d, $J = 8.0$ Hz) (フリー体)

Mass (ESI) : 449 ($M^+ + 1$)

実施例 85

2-(17-アリル-4,5 α -エポキシ-3,14-ジヒドロキシ-モルヒナン-6 α -イル)-
2,3,4,5,6,7-ヘキサヒドロ-イソインドール-1-オン・酒石酸塩（化合物 85）の
合成

85

実施例 25および28 記載の方法に準じて、*N*-(17-シクロプロピルメチル-4,5
 α -エポキシ-3,14-ジヒドロキシ-モルヒナン-6 β -イル)-フタルイミドの代わり
に、実施例74で得られた*N*-(17-アリル-4,5 α -エポキシ-3,14-ジヒドロキシ-モル
ヒナン-6 α -イル)-3,4,5,6-テトラヒドロフタルイミドを用いて、表題化合物 85
10 のフリー体 8 mg（収率 40%：2steps）を得た。これを酒石酸塩として表題化合
物 85 を得た。

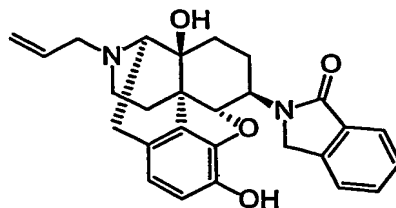
$^1\text{H-NMR}$ (ppm) (400 MHz, CDCl_3)

6.74 (d, 1H, $J = 8.3$ Hz), 6.57 (d, 1H, $J = 8.3$ Hz), 5.80-5.84 (m, 1H),
15 5.18-5.25 (m, 2H), 4.86 (d, 1H, $J = 2.0$ Hz), 4.78-4.82 (m, 1H), 3.70-
3.77 (m, 2H), 3.09-3.15 (m, 3H), 2.96 (d, 1H, $J = 7.0$ Hz), 2.57-2.67 (m,
2H), 2.25-2.30 (m, 5H), 1.73-1.87 (m, 5H), 1.48-1.57 (m, 2H), 1.25-1.29
(m, 3H) (フリー体)

Mass (ESI) : 449 ($\text{M}^+ + 1$)

20 実施例 86

2-(17-アリル-4,5 α -エポキシ-3,14-ジヒドロキシ-モルヒナン-6 β -イル)-
2,3-ジヒドロ-イソインドール-1-オン・酒石酸塩（化合物 86）の合成



86

実施例 25および28 記載の方法に準じて、*N*-(17-シクロプロピルメチル-4,5
 α -エポキシ-3,14-ジヒドロキシ-モルヒナン-6 β -イル)-フタルイミドの代わり
 に、実施例13で得られた*N*-(17-アリル-4,5 α -エポキシ-3,14-ジヒドロキシ-モル
 ヒナン-6 β -イル)-フタルイミドを用いて、表題化合物 86 のフリー体 10 mg
 (収率 6.9% : 2steps) を得た。これを酒石酸塩として表題化合物 86 を得た。

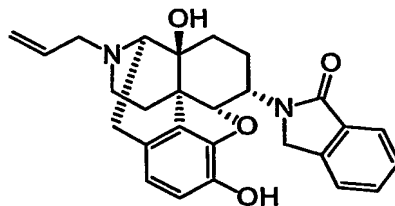
$^1\text{H-NMR}$ (ppm) (400 MHz, CDCl_3)

7.85 (1H, m), 7.5-7.6 (1H, m), 7.4-7.5 (2H, m), 6.79 (1H, d, $J = 8.2$
 Hz), 6.64 (1H, d, $J = 8.2$ Hz), 5.75-5.85 (1H, m), 5.15-5.25 (2H, m),
 4.66 (1H, d, $J = 8.0$ Hz), 4.54 (1H, d, $J = 16.6$ Hz), 4.46 (1H, d, $J =$
 16.6 Hz), 4.25-4.30 (1H, m), 3.15 (1H, d, $J = 6.6$ Hz), 3.10 (1H, d, $J =$
 18.3 Hz), 2.94 (1H, d, $J = 5.6$ Hz), 2.5-2.7 (2H, m), 2.2-2.3 (3H, m),
 1.5-1.7 (5H, m) (フリー体)

Mass (ESI) : 445 ($\text{M}^+ + 1$)

15 実施例 87

2-(17-アリル-4,5 α -エポキシ-3,14-ジヒドロキシ-モルヒナン-6 α -イル)-
 2,3-ジヒドロ-イソインドール-1-オン・酒石酸塩 (化合物 87) の合成

87

20 実施例 25および28 記載の方法に準じて、*N*-(17-シクロプロピルメチル-4,5
 α -エポキシ-3,14-ジヒドロキシ-モルヒナン-6 β -イル)-フタルイミドの代わり
 に、実施例64で得られた*N*-(17-アリル-4,5 α -エポキシ-3,14-ジヒドロキシ-モル
 ヒナン-6 α -イル)-フタルイミドを用いて、表題化合物 87 のフリー体 7 mg (収
 率 13% : 2steps) を得た。これを酒石酸塩として表題化合物 87 を得た。

25 $^1\text{H-NMR}$ (ppm) (400 MHz, CDCl_3)

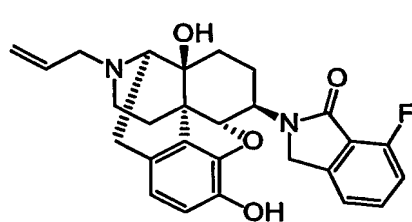
7.90 (d, 1H, $J = 7.1$ Hz), 7.51 (t, 1H, $J = 7.1$ Hz), 7.46 (t, 1H, $J =$

7.1 Hz), 7.37 (d, 1H, $J = 7.1$ Hz), 6.78 (d, 1H, $J = 8.1$ Hz), 6.60 (d, 1H, $J = 8.1$ Hz), 5.80–5.87 (m, 1H), 5.18–5.25 (m, 2H), 4.95–5.02 (m, 2H), 4.69 (d, 1H, $J = 17.3$ Hz), 4.33 (d, 1H, $J = 17.3$ Hz), 3.10–3.15 (m, 3H), 2.98 (d, 1H, $J = 6.6$ Hz), 2.65 (dd, 1H, $J = 7.6, 18.4$ Hz), 2.56 (d, 1H, $J = 6.6$ Hz), 2.26–2.28 (m, 2H), 1.85–1.91 (m, 1H), 1.49–1.60 (m, 5H) (フリー体)

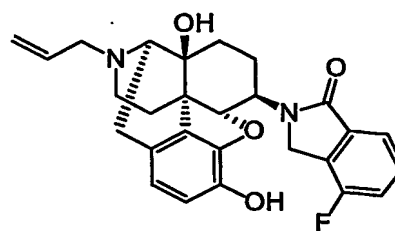
Mass (ESI) : 445 ($M^+ + 1$)

実施例 88、89

2-(17-アリル-4,5 α -エポキシ-3,14-ジヒドロキシ-モルヒナン-6 β -イル)-7-フルオロ-2,3-ジヒドロ-イソインドール-1-オン・メタンスルホン酸塩 (化合物 88)、および 2-(17-アリル-4,5 α -エポキシ-3,14-ジヒドロキシ-モルヒナン-6 β -イル)-4-フルオロ-2,3-ジヒドロ-イソインドール-1-オン・メタンスルホン酸塩 (化合物 89) の合成



88



89

15

20

実施例 25および28 記載の方法に準じて、*N*-(17-シクロプロピルメチル-4,5 α -エポキシ-3,14-ジヒドロキシ-モルヒナン-6 β -イル)-フタルイミドの代わりに、実施例62で得られた *N*-(17-アリル-4,5 α -エポキシ-3,14-ジヒドロキシ-モルヒナン-6 β -イル)-3-フルオロ-フタルイミドを用いて、表題化合物 88 のフリー体 23 mg (収率 8% : 2steps)、および表題化合物 89 のフリー体 52 mg (収率 15% : 2steps) を得た。これらをそれぞれメタンスルホン酸塩として表題化合物 88、および表題化合物 89を得た。

化合物 88

$^1\text{H-NMR}$ (ppm) (400 MHz, CDCl_3)

25

1.45–1.68 (3H, m), 2.12–2.33 (4H, m), 2.55 (1H, m), 2.64 (1H, dd, $J = 18.6, 5.8$ Hz), 2.94 (1H, d, $J = 5.8$ Hz), 3.09 (1H, d, $J = 18.6$ Hz), 3.14

(3H, brd, $J = 6.4$ Hz), 4.25 (1H, ddd, $J = 13.2, 8.6, 4.6$ Hz), 4.48 (1H, d, $J = 17.1$ Hz), 4.52 (1H, d, $J = 17.1$ Hz), 4.67 (1H, d, $J = 8.3$ Hz), 5.13–5.26 (3H, m), 5.81 (1H, m), 6.63 (1H, d, $J = 8.3$ Hz), 6.79 (1H, d, $J = 8.3$ Hz), 7.20–7.68 (3H, m) (フリー体)

5 Mass (ESI) : 463 ($M^+ + 1$)

化合物 89

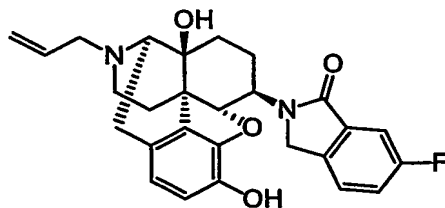
$^1\text{H-NMR}$ (ppm) (400 MHz, CDCl_3)

1.45–1.72 (3H, m), 2.20–2.32 (4H, m), 2.54 (1H, br), 2.64 (1H, dd, $J = 18.6, 5.8$ Hz), 2.93 (1H, d, $J = 5.8$ Hz), 3.10 (1H, d, $J = 18.6$ Hz), 3.15
10 (3H, brd, $J = 6.4$ Hz), 4.27 (1H, m), 4.44–4.68 (3H, m), 5.19 (3H, m), 5.81 (1H, m), 6.63 (1H, d, $J = 8.3$ Hz), 6.78 (1H, d, $J = 8.3$ Hz), 7.06–7.55 (3H, m) (フリー体)

Mass (ESI) : 463 ($M^+ + 1$)

実施例 90

15 2-(17-アリル-4,5 α -エポキシ-3,14-ジヒドロキシ-モルヒナン-6 β -イル)-6-フルオロ-2,3-ジヒドロ-イソインドール-1-オン・メタンスルホン酸塩 (化合物 90) の合成



90

20 実施例 25および28 記載の方法に準じて、*N*-(17-シクロプロピルメチル-4,5 α -エポキシ-3,14-ジヒドロキシ-モルヒナン-6 β -イル)-フタルイミドの代わりに、実施例58で得られた *N*-(17-アリル-4,5 α -エポキシ-3,14-ジヒドロキシ-モルヒナン-6 β -イル)-4-フルオロ-フタルイミドを用いて、表題化合物 90 のフリー
25 体 86 mg (収率 48% : 2steps) を得た。これをメタンスルホン酸塩として表題化合物 90を得た。

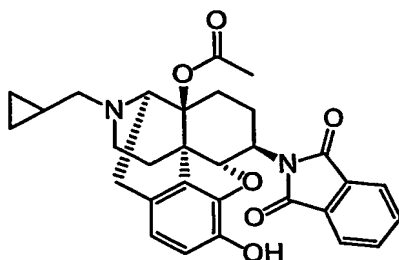
$^1\text{H-NMR}$ (ppm) (400 MHz, CDCl_3)

1.48 (1H, m), 1.56 (1H, m), 1.67 (1H, m), 2.08-2.29 (4H, m), 2.53 (1H, d, $J = 7.2$ Hz), 2.63 (1H, dd, $J = 18.4, 5.6$ Hz), 2.93 (1H, d, $J = 5.2$ Hz), 3.10 (1H, d, $J = 18.4$ Hz), 3.14 (3H, brd, $J = 6.8$ Hz), 4.23 (1H, m), 4.40-4.51 (2H, m), 4.66 (1H, d, $J = 8.4$ Hz), 5.15-5.24 (3H, m), 5.81 (1H, ddt, $J = 23.2, 16.8, 6.4$ Hz), 6.62 (1H, d, $J = 8.4$ Hz), 6.77 (1H, d, $J = 8.4$ Hz) 7.03-7.75 (3H, m) (フリー体)

Mass (ESI) : 463 ($M^+ + 1$)

実施例 91

10 *N*-(14-アセトキシ-17-シクロプロピルメチル-4,5 α -エポキシ-3-ヒドロキシモルヒナン-6 β -イル)-フタルイミド・酒石酸塩 (化合物 91) の合成



91

15 実施例11で得られた *N*-(17-シクロプロピルメチル-4,5 α -エポキシ-3,14-ジヒドロキシ-モルヒナン-6 β -イル)-フタルイミド 100 mg (0.21 mmol) をピリジン 2.5 mL に溶解させ、無水酢酸 5.0 mL を加えて、80 °C にて24時間攪拌した。反応液を濃縮した後、トルエン 5 mL を加えて濃縮する操作を5回繰り返して、粗生成物として *N*-(3,14-ジアセトキシ-17-シクロプロピルメチル-4,5 α -エポキシ-モルヒナン-6 β -イル)-フタルイミドを得た。

20 この粗生成物をエタノール 10 mL に溶解させ、28%アンモニア水溶液 1 mL を加えて、室温にて1時間攪拌した。その反応混合液に水を加えて酢酸エチルにて抽出した。有機層を合わせて飽和食塩水にて洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、濃縮して粗生成物を得た。得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し表題化合物 91 のフリー体 50 mg (収率 46% : 2steps) を得た。これを酒石酸塩として表題化合物 91 を得た。

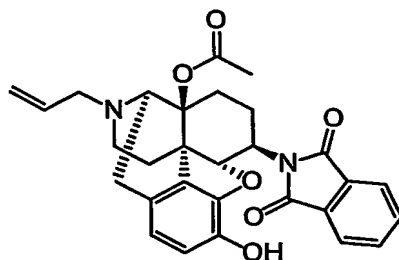
25 $^1\text{H-NMR}$ (ppm) (400 MHz, CDCl_3)

7.8-7.9 (2H, m), 7.7-7.8 (2H, m), 6.77 (1H, d, $J = 8.0$ Hz), 6.63 (1H, d, $J = 8.0$ Hz), 5.15 (1H, d, $J = 8.1$ Hz), 4.39 (1H, d, $J = 5.2$ Hz), 4.0-4.1 (1H, m), 3.08 (1H, d, $J = 18.3$ Hz), 2.65-2.70 (2H, m), 2.4-2.6 (3H, m), 2.25-2.35 (2H, m), 2.22 (3H, s), 2.14 (1H, dt, $J = 11.9, 3.9$ Hz), 1.4-1.5 (3H, m), 0.7-0.8 (1H, m), 0.5 (2H, m), 0.05-0.10 (2H, m) (フリー体)

Mass (ESI) : 514 (M^+)

実施例 92

10 *N*-(14-アセトキシ-17-アリル-4,5 α -エポキシ-3-ヒドロキシモルヒナン-6 β -イル)-フタルイミド・酒石酸塩 (化合物 92) の合成



92

実施例 91 記載の方法に準じて、*N*-(17-シクロプロピルメチル-4,5 α -エポキシ-3,14-ジヒドロキシ-モルヒナン-6 β -イル)-フタルイミドの代わりに、実施例 13で得られた *N*-(17-アリル-4,5 α -エポキシ-3,14-ジヒドロキシ-モルヒナン-6 β -イル)-フタルイミドを用いて、表題化合物 92 のフリー体 66 mg (収率 30% : 2steps) を得た。これを酒石酸塩として表題化合物 92を得た。

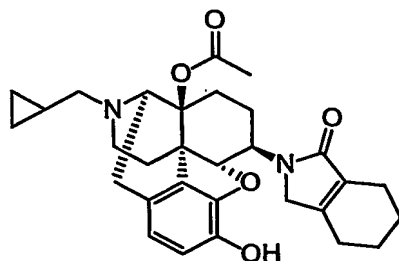
¹H-NMR (ppm) (400 MHz, CDCl₃)

20 7.8-7.9 (2H, m), 7.7-7.8 (2H, m), 6.78 (1H, d, $J = 8.1$ Hz), 6.66 (1H, d, $J = 8.1$ Hz), 5.7-5.8 (1H, m), 5.1-5.2 (2H, m), 5.15 (1H, d, $J = 8.0$ Hz), 4.23 (1H, d, $J = 5.1$ Hz), 4.05-4.15 (1H, m), 3.05-3.15 (2H, m), 2.4-2.7 (5H, m), 2.22 (3H, s), 2.1-2.2 (2H, m), 1.7 (1H, m), 1.4-1.5 (2H, m) (フリー体)

Mass (ESI) : 500 (M^+)

25 実施例 93

N-(14-アセトキシ-17-シクロプロピルメチル-4,5 α -エポキシ-3-ヒドロキシモルヒナン-6 β -イル)-2,3,4,5,6,7-ヘキサヒドロ-イソインドール-1-オン・酒石酸塩（化合物 93）の合成

93

5

実施例 91 記載の方法に準じて、*N*-(17-シクロプロピルメチル-4,5 α -エポキシ-3,14-ジヒドロキシ-モルヒナン-6 β -イル)-フタルイミドの代わりに、実施例 83で得られた2-(17-シクロプロピルメチル-4,5 α -エポキシ-3,14-ジヒドロキシ-モルヒナン-6 β -イル)-2,3,4,5,6,7-ヘキサヒドロ-イソインドール-1-オンを用いて、表題化合物 93 のフリー体 38 mg（収率 58%：2steps）を得た。これを酒石酸塩として表題化合物 93を得た。

10

¹H-NMR (ppm) (400 MHz, CDCl₃)

6.76 (d, 1H, J = 8.2 Hz), 6.59 (d, 1H, J = 8.2 Hz), 4.69 (d, 1H, J = 8.1 Hz), 4.35 (m, 1H), 3.91 (s, 2H), 3.03-3.08 (m, 2H), 2.49-2.74 (m, 3H), 2.16-2.35 (m, 11H), 1.95-2.04 (m, 1H), 1.71-1.73 (m, 3H), 1.35-1.49 (m, 4H), 0.73-0.80 (m, 1H), 0.46-0.58 (m, 2H), 0.08-0.09 (m, 2H) (フリー体)

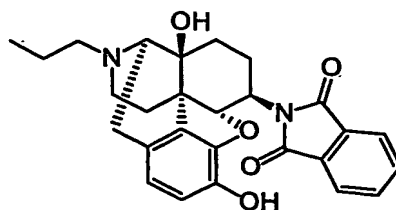
15

Mass (ESI) : 504 (M⁺)

実施例 94

N-(4,5 α -エポキシ-3,14-ジヒドロキシ-17-プロピル-モルヒナン-6 β -イル)-フタルイミド・酒石酸塩（化合物 94）の合成

20



94

実施例13で得られた *N*-(17-アリル-4,5 α -エポキシ-3,14-ジヒドロキシ-
 モルヒナン-6 β -イル)-フタルイミド 50 mg (0.11 mmol) をジクロロメタン 10 mL
 に溶解させ10% Pd/C 10mgを加えて、水素雰囲気下で室温にて8時間攪拌した。反
 5 応液をセライト濾過して、濾液を濃縮して粗生成物を得た。得られた粗生成物を
 シリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し表題化合物 94 のフリー体 49
 mg (収率 100%) を得た。これを酒石酸塩として表題化合物 94 を得た。

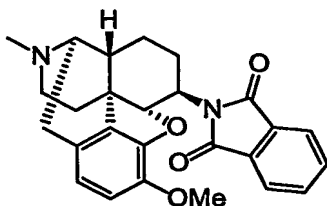
$^1\text{H-NMR}$ (ppm) (400 MHz, CDCl_3)

7.8-7.9 (2H, m), 7.7-7.8 (2H, m), 6.77 (1H, d, $J = 8.2$ Hz), 6.63 (1H,
 10 d, $J = 8.2$ Hz), 5.17 (1H, d, $J = 8.2$ Hz), 4.0-4.1 (1H, m), 3.10 (1H, d,
 $J = 18.5$ Hz), 2.7-2.9 (2H, m), 2.54 (1H, dd, $J = 12.0, 4.0$ Hz), 2.3-2.5
 (4H, m), 2.15 (1H, m), 1.4-1.7 (6H, m), 0.93 (3H, t, $J = 7.3$ Hz) (フリ
 ー体)

Mass (ESI) : 461 ($\text{M}^+ + 1$)

15 実施例 95-1

N-(4,5 α -エポキシ-3-メトキシ-17-メチル-モルヒナン-6 β -イル)-フタルイミ
 ド (化合物295) の合成



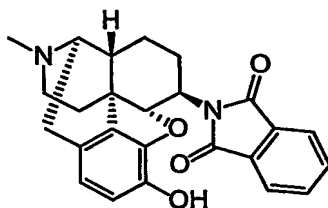
295

20 トルエン-4-スルホン酸-(4,5 α -エポキシ-3-メトキシ-17-メチル-モルヒナ
 ン-6 β -イル)-エステル 321 mg (0.70 mmol) を DMF 15 mL に溶解させフタルイミ
 ドカリウム 196 mg を加えて、80 $^{\circ}\text{C}$ にて15時間攪拌し、さらに140 $^{\circ}\text{C}$ にて20時
 間攪拌した。反応液を室温に放冷し、反応混合液に水を加えてクロロホルムにて
 抽出した。有機層を合わせて飽和食塩水にて洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾
 25 燥後、濃縮して粗生成物を得た。得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマト
 グラフィーにて精製し表題化合物 116 mg (収率 38%) を得た。

Mass (ESI) : 431 ($M^+ + 1$)

実施例 95-2

N-(4,5 α -エポキシ-3-ヒドロキシ-17-メチル-モルヒナン-6 β -イル)-フタルイミド・酒石酸塩 (化合物 95) の合成



95

5

10

15

実施例 95-1 で得られた *N*-(4,5 α -エポキシ-3-メトキシ-17-メチル-モルヒナン-6 β -イル)-フタルイミド 44 mg (0.10 mmol) を塩化メチレン 5 mL に溶解させ、-30 °C にて三臭化ホウ素 0.32 mL を加えて、0 °C にて 3 時間攪拌した。その後この反応液にアンモニア水溶液 2 mL を加えて 1 時間攪拌した。そののちこの反応混合液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えてクロロホルムにて抽出した。有機層を合わせて飽和食塩水にて洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、濃縮して粗生成物を得た。得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトで精製し、表題化合物 95 のフリー体 16 mg (収率 37%) を得た。これを酒石酸塩として表題化合物 95 を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (ppm) (300 MHz, CDCl_3)

20

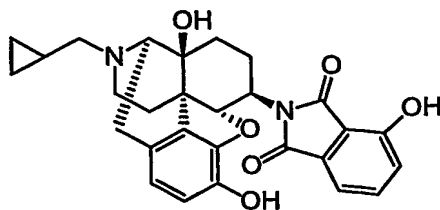
7.97-8.03 (m, 2H), 7.86-7.92 (m, 2H), 6.78 (d, 1H, $J = 8.2\text{Hz}$), 6.63 (d, 1H, $J = 8.2\text{ Hz}$), 5.07 (d, 1H, $J = 8.2\text{ Hz}$), 4.12-4.20 (ddd, 1H, $J = 4.1, 8.2, 13.2\text{ Hz}$), 3.33-3.75 (m, 1H), 3.18 (d, 1H, $J = 18.5\text{ Hz}$), 2.77 (dd, 1H, $J = 3.2, 11.7\text{ Hz}$), 2.52-2.53 (m, 5H), 2.31-2.45 (m, 2H), 2.16 (dt, 1H, $J = 4.7, 12.3\text{ Hz}$), 1.71-1.87 (m, 3H), 1.21-1.34 (m, 1H) (フリー体)

Mass (ESI) : 417 ($M^+ + 1$)

実施例 96

25

N-(17-シクロプロピルメチル-4,5 α -エポキシ-3,14-ジヒドロキシ-モルヒナン-6 β -イル)-3-ヒドロキシ-フタルイミド・酒石酸塩 (化合物 96) の合成

96

実施例 11 記載の方法に準じて、フタル酸無水物の代わりに3-ヒドロキシフタル酸無水物を用いて、表題化合物 96 のフリー体 23 mg (収率 16%) を得た。

5 これを酒石酸塩として表題化合物 96 を得た。

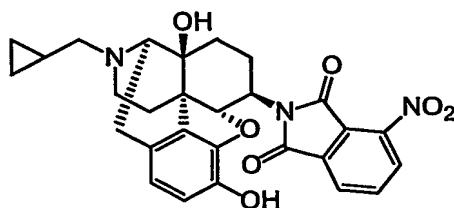
¹H-NMR (ppm) (300 MHz, CDCl₃)

9.03 (brs, 1H), 7.62 (t, 1H, J = 7.9 Hz), 7.25 (dd, 2H, J = 7.3, 16.4 Hz), 6.60 (dd, 2H, J = 7.8, 14.4 Hz), 5.04 (d, 1H, J = 8.2 Hz), 3.77–3.85 (m, 1H), 3.34 (brs, 1H), 2.98–3.07 (m, 2H), 2.31–2.64 (m, 4H),
 10 1.96–2.02 (m, 1H), 1.57 (d, 1H, J = 12.5 Hz), 1.41–1.43 (m, 2H), 1.25 (d, 1H, J = 10.3 Hz), 0.79–0.93 (m, 1H), 0.48 (d, 2H, J = 7.9 Hz), 0.14 (d, 2H, J = 4.4 Hz) (フリー体)

Mass (ESI) : 489 (M⁺+1)

実施例 97-1

15 *N*-(17-シクロプロピルメチル-4,5 α -エポキシ-3,14-ジヒドロキシ-モルヒナン-6 β -イル)-3-ニトロ-フタルイミド (化合物 297) の合成

297

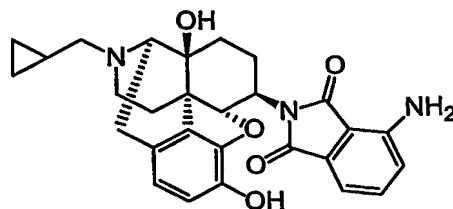
20 実施例 11 記載の方法に準じて、フタル酸無水物の代わりに3-ニトロフタル酸無水物を用いて、粗生成物として表題化合物151 mgを得た。

Mass (ESI) : 518 (M⁺+1)

実施例 97-2

N-(17-シクロプロピルメチル-4,5 α -エポキシ-3,14-ジヒドロキシ-モルヒナ

ン-6 β -イル)-3-アミノ-フタルイミド・メタンスルホン酸塩（化合物 97）の合成



97

- 5 実施例97-1で粗生成物として得られた *N*-(17-シクロプロピルメチル-4,5 α -エポキシ-3,14-ジヒドロキシ-モルヒナン-6 β -イル)-3-ニトロ-フタルイミド 150 mgをメタノール 10 mLに溶解させ10% Pd/C 20 mgを加えて、水素雰囲気下で室温にて7時間攪拌した。反応液をセライト濾過して、濾液を濃縮して粗生成物を得た。得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し表題化合物 97 のフリー体 22 mg（収率 10%：2steps）を得た。これをメタンスルホン酸塩として表題化合物 97を得た。

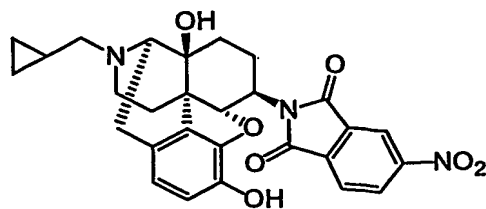
¹H-NMR (ppm) (400 MHz, CDCl₃)

- 7.92 (s, 2H), 6.76 (d, 1H, J = 7.8 Hz), 6.63 (d, 1H, J = 7.8 Hz), 5.11 (d, 1H, J = 8.7 Hz), 4.05-4.08 (m, 1H), 3.11 (t, 2H, J = 5.7 Hz), 3.03 (s, 1H), 2.59-2.71 (m, 3H), 2.29-2.39 (m, 3H), 2.09-2.17 (m, 2H), 1.69-1.73 (m, 2H), 1.44-1.48 (m, 2H), 0.86-0.88 (m, 1H), 0.53-0.55 (m, 2H), 0.13-0.14 (m, 2H) (フリー体)

Mass (ESI) : 488 (M⁺+1)

実施例 98-1

- 20 *N*-(17-シクロプロピルメチル-4,5 α -エポキシ-3,14-ジヒドロキシ-モルヒナン-6 β -イル)-4-ニトロ-フタルイミド（化合物 298）の合成



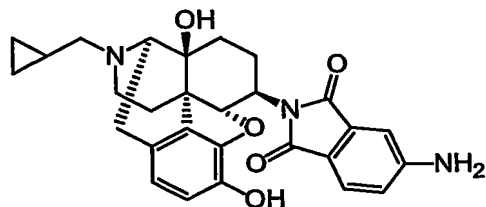
298

実施例 11 記載の方法に準じて、フタル酸無水物の代わりに4-ニトロフタル酸無水物を用いて、粗生成物として表題化合物を得た。

Mass (ESI) : 518 ($M^+ + 1$)

実施例 98-2

- 5 *N*-(17-シクロプロピルメチル-4,5 α -エポキシ-3,14-ジヒドロキシ-モルヒナン-6 β -イル)-4-アミノ-フタルイミド・酒石酸塩 (化合物 98) の合成



98

- 10 実施例 97-2 記載の方法に準じて、*N*-(17-シクロプロピルメチル-4,5 α -エポキシ-3,14-ジヒドロキシ-モルヒナン-6 β -イル)-3-ニトロ-フタルイミドの代わりに実施例98-1で粗生成物として得られた*N*-(17-シクロプロピルメチル-4,5 α -エポキシ-3,14-ジヒドロキシ-モルヒナン-6 β -イル)-4-ニトロ-フタルイミドを用いて、表題化合物 98 のフリー体 10 mg (収率 15% : 2steps) を得た。これを酒石酸塩として表題化合物 98 を得た。

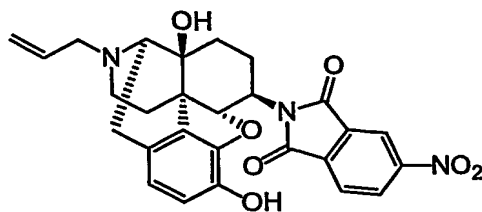
- 15 $^1\text{H-NMR}$ (ppm) (300 MHz, CDCl_3)

7.56 (brs, 1H), 7.00 (brs, 1H), 6.72-6.80 (brm, 2H), 6.60 (brs, 1H), 5.12 (d, 1H, $J = 8.2$ Hz), 4.40-4.58 (m, 2H), 4.00 (brs, 1H), 3.70 (brs, 1H), 2.86-3.07 (m, 3H), 2.63-2.95 (m, 2H), 2.34 (brs, 1H), 1.23-2.11 (m, 4H), 0.86 (brs, 1H), 0.50 (brs, 2H), 0.11 (brs, 2H) (フリー体)

- 20 Mass (ESI) : 488 ($M^+ + 1$)

実施例 99-1

N-(17-アリル-4,5 α -エポキシ-3,14-ジヒドロキシ-モルヒナン-6 β -イル)-4-ニトロ-フタルイミド (化合物 299) の合成

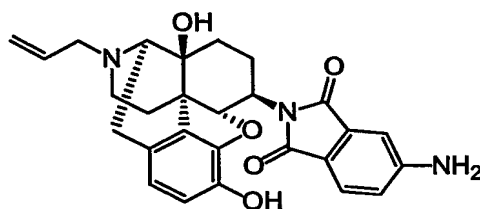
299

実施例 11 記載の方法に準じて、6β-ナルトレキサミンの代わりに6β-ナロキ
 サミン、フタル酸無水物の代わりに4-ニトロフタル酸無水物を用いて、粗生成物
 5 として表題化合物を得た。

Mass (ESI) : 504 ($M^+ + 1$)

実施例 99-2

N-(17-アリル-4,5α-エポキシ-3,14-ジヒドロキシ-モルヒナン-6β-イル)-4-
 アミノ-フタルイミド・酒石酸塩 (化合物 99) の合成

99

10

15

実施例 99-1 で粗生成物として得られた *N*-(17-アリル-4,5α-エポキシ-3,14-
 ジヒドロキシ-モルヒナン-6β-イル)-4-ニトロ-フタルイミド をエタノールに溶
 解させスズクロリド 2 水和物を加えて、80 °Cにて 8 時間攪拌した。この反応液
 15 に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えてクロロホルムにて抽出した。有機層を
 合わせて飽和食塩水にて洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、濃縮して粗生
 成物を得た。得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトで精製し、表題化合
 物 99 のフリー体 15 mg (収率 8% : 2steps) を得た。これを酒石酸塩として表
 題化合物 99 を得た。

20

$^1\text{H-NMR}$ (ppm) (300 MHz, CDCl_3)

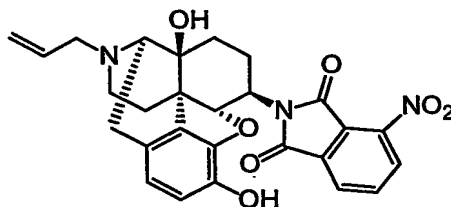
7.55 (d, 1H, $J = 7.6$ Hz), 6.99 (s, 1H), 6.75-6.79 (m, 2H), 6.62 (d, 1H,
 $J = 8.2$ Hz), 5.73-5.87 (m, 1H), 5.15-5.23 (brs, 3H), 4.50 (brs, 2H),
 3.95-4.04 (m, 1H), 3.13 (d, 2H, $J = 6.2$ Hz), 3.05 (s, 1H), 2.93 (d, 1H,

$J = 5.3 \text{ Hz}$), 2.52–2.75 (m, 2H), 2.11–2.30 (m, 2H), 1.64–1.67 (m, 1H), 1.37–1.50 (m, 3H), 1.21–1.26 (m, 1H) (フリー体)

Mass (ESI): 474

実施例 100-1 ($M^+ + 1$)

- 5 *N*-(17-アリル-4,5 α -エポキシ-3,14-ジヒドロキシ-モルヒナン-6 β -イル)-3-ニトロ-フタルイミド (化合物 300) の合成



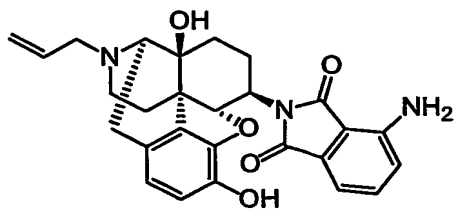
300

- 10 実施例 11 記載の方法に準じて、6 β -ナルトレキサミンの代わりに6 β -ナロキサミン、フタル酸無水物の代わりに3-ニトロフタル酸無水物を用いて、粗生成物として表題化合物を得た。

Mass (ESI): 504 ($M^+ + 1$)

実施例 100-2

- 15 *N*-(17-アリル-4,5 α -エポキシ-3,14-ジヒドロキシ-モルヒナン-6 β -イル)-3-アミノ-フタルイミド・酒石酸塩 (化合物 100) の合成



100

- 20 実施例 99-2 記載の方法に準じて、*N*-(17-アリル-4,5 α -エポキシ-3,14-ジヒドロキシ-モルヒナン-6 β -イル)-4-ニトロ-フタルイミドの代わりに実施例100-1で粗生成物として得られた*N*-(17-アリル-4,5 α -エポキシ-3,14-ジヒドロキシ-モルヒナン-6 β -イル)-3-ニトロ-フタルイミドを用いて、表題化合物 100 のフリー体 12 mg (収率 25%: 2steps) を得た。これを酒石酸塩として表題化合物 100 を得た。

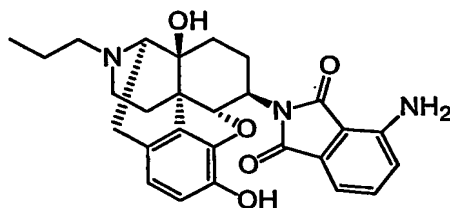
¹H-NMR (ppm) (300 MHz, CDCl₃)

7.33 (dd, 1H, J = 7.3, 8.2 Hz), 7.09 (d, 1H, J = 7.0 Hz), 6.76 (d, 2H, J = 8.2 Hz), 6.64 (d, 1H, J = 8.2 Hz), 5.74–5.87 (m, 1H), 5.32 (s, 1H), 5.20 (dd, 2H, J = 1.5, 17.2 Hz), 5.13 (d, 1H, J = 8.2 Hz), 3.95–4.03 (m, 1H), 3.13 (d, 2H, J = 6.4 Hz), 3.06 (s, 1H), 2.93 (d, 1H, J = 5.6 Hz), 2.52–2.79 (m, 2H), 2.10–2.35 (m, 2H), 1.63–1.69 (m, 1H), 1.41–1.53 (m, 3H), 1.23 (t, 1H, J = 7.0 Hz) (フリー体)

Mass (ESI) : 474 (M⁺+1)

実施例 101

10 *N*-(4,5 α -エポキシ-3,14-ジヒドロキシ-17-プロピル-モルヒナン-6 β -イル)-3-アミノ-フタルイミド・酒石酸塩 (化合物 101) の合成



101

15 実施例100-1で粗生成物として得られた *N*-(17-アリル-4,5 α -エポキシ-3,14-ジヒドロキシ-モルヒナン-6 β -イル)-3-ニトロ-フタルイミドをメタノールに溶解させ、10% Pd/C を加えて、水素雰囲気下で室温にて12時間攪拌した。反応液をセライト濾過して、濾液を濃縮して粗生成物を得た。得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し表題化合物 101 のフリー体 10 mg (収率 53% : 2steps) を得た。これを酒石酸塩として表題化合物 101を得た。

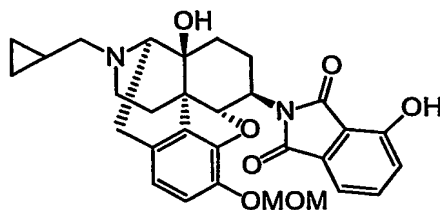
20 ¹H-NMR (ppm) (400 MHz, CDCl₃)

7.33 (t, 1H, J = 7.8 Hz), 7.09 (d, 1H, J = 7.2 Hz), 6.77 (d, 2H, J = 8.1 Hz), 6.64 (d, 1H, J = 7.8 Hz), 5.33 (bs, 2H), 5.14 (d, 1H, J = 7.8 Hz), 4.00 (ddd, 1H, J = 4.5, 8.3, 13.1 Hz), 3.10 (d, 1H, J = 18.0 Hz), 2.90 (d, 1H, J = 5.5 Hz), 2.15–2.79 (m, 8H), 1.26–1.70 (m, 8H) (フリー体)

Mass (ESI) : 476 (M⁺+1)

実施例 102-1

N-(17-シクロプロピルメチル-4,5 α -エポキシ-14-ヒドロキシ-3-メトキシメトキシ-モルヒナン-6 β -イル)-3-ヒドロキシ-フタルイミド (化合物 302) の合成

302

5

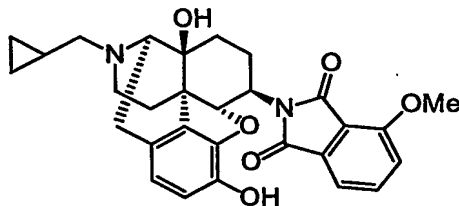
実施例 11 記載の方法に準じて、6 β -ナルトレキサミンの代わりに6 β -アミノ-17-シクロプロピルメチル-4,5 α -エポキシ-3-メトキシメトキシ-モルヒナン-14-オール 166 mg (0.44 mmol)、フタル酸無水物の代わりに3-ヒドロキシフタル酸無水物、DMFの代わりにトルエンを溶媒に用いて、20時間加熱還流して、表題化合物 302 119 mg (収率 52%) を得た。

10

Mass (ESI) : 533 ($M^+ + 1$)

実施例 102-2

N-(17-シクロプロピルメチル-4,5 α -エポキシ-3,14-ジヒドロキシ-モルヒナン-6 β -イル)-3-メトキシ-フタルイミド・酒石酸塩 (化合物 102) の合成

102

15

実施例102-1で得られた*N*-(17-シクロプロピルメチル-4,5 α -エポキシ-14-ヒドロキシ-3-メトキシメトキシ-モルヒナン-6 β -イル)-3-ヒドロキシ-フタルイミド 119 mg (0.22 mmol) をDMF 5mLに溶解させ炭酸カリウム 93 mg、ヨウ化メチル 0.02 mLを加えて、室温にて3.5時間攪拌した。この反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えてクロロホルムにて抽出した。有機層を合わせて飽和食塩水にて洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、濃縮して粗生成物として、*N*-(17-シクロプロピルメチル-4,5 α -エポキシ-14-ヒドロキシ-3-メトキシメトキシ-モル

20

ヒナン-6 β -イル)-3-メトキシ-フタルイミド 112 mgを得た。

得られた *N*-(17-シクロプロピルメチル-4,5 α -エポキシ-14-ヒドロキシ-3-メトキシメトキシ-モルヒナン-6 β -イル)-3-メトキシ-フタルイミド 112 mg をメタノール 10 mL、クロロホルム 4 mL に溶解させ、0 °Cにて濃塩酸 0.1 mL を滴下した後、室温にて 9.5 時間攪拌した。この反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えてクロロホルムにて抽出した。有機層を合わせて飽和食塩水にて洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、濃縮して粗生成物を得た。得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトで精製し、表題化合物 102 のフリー体 115 mg (収率 100% : 2steps) を得た。これを酒石酸塩として表題化合物 102 を得た。

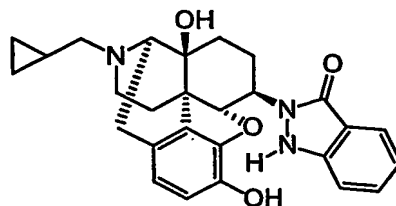
10 $^1\text{H-NMR}$ (ppm) (300 MHz, CDCl_3)

7.64 (dd, 1H, $J = 7.3, 8.2$ Hz), 7.42 (d, 1H, $J = 7.3$ Hz), 7.18 (d, 1H, $J = 8.5$ Hz), 6.74 (d, 1H, $J = 7.9$ Hz), 6.60 (d, 1H, $J = 8.2$ Hz), 5.18 (d, 1H, $J = 8.2$ Hz), 3.98–4.07 (m, 4H), 2.58–3.10 (m, 5H), 2.26–2.38 (m, 3H), 2.12 (dt, 1H, $J = 3.5, 12.0$ Hz), 1.64–1.70 (m, 1H), 1.42–1.53 (m, 3H), 0.78–0.91 (m, 1H), 0.49–0.55 (m, 2H), 0.10–0.14 (m, 2H) (フリー体)

15 Mass (ESI) : 503 ($\text{M}^+ + 1$)

実施例 103

2-(17-シクロプロピルメチル-4,5 α -エポキシ-3,14-ジヒドロキシ-モルヒナン-6 β -イル)-1,2-ジヒドロ-インダゾール-3-オン・酒石酸塩 (化合物 103) の合成



103

6 β -ナルトレキサミン 100 mg (0.29 mmol) を THF 10 mL に溶解させ、炭酸ナトリウム 132 mg および 2-ニトロベンゾイルクロライド 108 mg を加えて、室温にて 1 時間攪拌した。溶媒を減圧濃縮した後、エタノール 5 mL および 1N NaOH 水溶液 4 mL を加えて、室温にて 30 分間攪拌した。その後、Zn 粉末 96 mg を加

えて、3 時間加熱還流した。反応液を室温に放冷し、反応混合液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えてクロロホルムにて抽出した。有機層を合わせて、飽和食塩水にて洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、濃縮して粗生成物を得た。得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、表題化合物 103 のフリー体 29 mg (収率 22%)を得た。これを酒石酸塩として表題化合物 103 を得た。

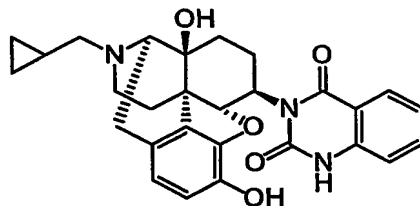
$^1\text{H-NMR}$ (ppm) (400 MHz, CDCl_3)

7.82 (d, 1H, $J = 8.0$ Hz), 7.49 (t, 1H, $J = 8.0$ Hz), 7.24 (d, 1H, $J = 8.0$ Hz), 7.17 (t, 1H, $J = 8.0$ Hz), 6.79 (d, 1H, $J = 8.0$ Hz), 6.60 (d, 1H, $J = 8.0$ Hz), 4.89 (d, 1H, $J = 7.7$ Hz), 4.44 (ddd, 1H, $J = 4.5, 8.3, 13.1$ Hz), 3.16 (d, 1H, $J = 5.5$ Hz), 2.98–3.09 (m, 3H), 2.61–2.69 (m, 2H), 2.43–2.50 (m, 2H), 2.15–2.12 (m, 2H), 1.27–1.76 (m, 4H), 0.83–0.85 (m, 1H), 0.51–0.57 (m, 2H), 0.13–0.14 (m, 2H) (フリー体)

Mass (ESI) : 460 ($\text{M}^+ + 1$)

15 実施例 104

3-(17-シクロプロピルメチル-4,5 α -エポキシ-3,14-ジヒドロキシ-モルヒナ-6 β -イル)-1 H -キナゾリン-2,4-ジオン・酒石酸塩 (化合物 104) の合成



104

20 6 β -ナルトレキサミン 100 mg (0.29 mmol)をTHF 10 mLに溶解させ炭酸ナトリウム 132 mgおよび2-ニトロベンゾイルクロライド 108 mgを加えて、室温にて1時間攪拌した。溶媒を減圧濃縮した後、メタノール 5 mLおよび 1N NaOH水溶液 4 mLを加えて、室温にて30分間攪拌した。反応混合液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えてクロロホルムにて抽出した。有機層を合わせて、飽和食塩水にて
25 洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、濃縮して残査を得た。

得られた残査をメタノール 5 mLに溶解させ10% Pd/C 20 mgを加えて、水素雰

雰囲気下で室温にて3時間攪拌した。反応液をセライト濾過して、濾液を濃縮して粗生成物を得た。得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し2-アミノ-N-(17-シクロプロピルメチル-4,5 α -エポキシ-3,14-ジヒドロキシ-モルヒナン-6 β -イル)-ペンズアミド 90 mg (収率 67%) を得た。

- 5 得られた 2-アミノ-N-(17-シクロプロピルメチル-4,5 α -エポキシ-3,14-ジヒドロキシ-モルヒナン-6 β -イル)-ペンズアミド 80 mg をジクロロメタンに溶解させ、1,1'-カルボニルジイミダゾール 42 mg を加えて、室温にて 12 時間攪拌した。溶媒を減圧留去した後、THF 4 mL および 1N HCl 水溶液 4 mL を加えて、室温にて 30 分間攪拌した。反応混合液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えてクロロホルムにて抽出した。有機層を合わせて、飽和食塩水にて洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、濃縮して粗生成物を得た。得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、表題化合物 104 のフリー体 27 mg (収率 32%) を得た。これを酒石酸塩として表題化合物 104 を得た。

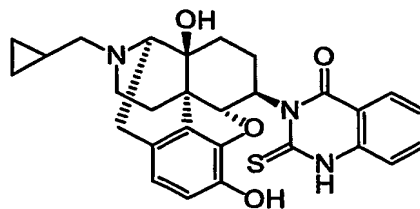
¹H-NMR (ppm) (400 MHz, CDCl₃)

- 15 7.55 (d, 1H, J = 7.7 Hz), 7.45 (t, 1H, J = 7.7 Hz), 6.91 (t, 1H, J = 7.7 Hz), 6.84 (d, 1H, J = 8.2 Hz), 6.75 (d, 1H, J = 8.2 Hz), 6.70 (d, 1H, J = 8.2 Hz), 5.62 (d, 1H, J = 8.2 Hz), 4.92 (ddd, 1H, J = 4.5, 8.3, 13.1 Hz), 2.99-3.18 (m, 3H), 2.21-2.75 (m, 5H), 1.45-1.98 (m, 6H), 0.83-0.85 (m, 1H), 0.55-0.58 (m, 2H), 0.16-0.18 (m, 2H) (フリー体)

- 20 Mass (ESI) : 488 (M⁺+1)

実施例 105

3-(17-シクロプロピルメチル-4,5 α -エポキシ-3,14-ジヒドロキシ-モルヒナン-6 β -イル)-2-チオオキソ-2,3-ジヒドロ-1Hキナゾリン-4-オン・酒石酸塩 (化合物 105) の合成



105

実施例 104 記載の方法に準じて、1,1'-カルボニルジイミダゾールの代わりに1,1'-チオカルボニルジイミダゾールを用いて、表題化合物 105 のフリー体 10 mg (収率 13% : 2steps) を得た。これを酒石酸塩として表題化合物 105 を得た。

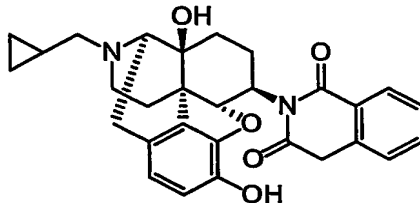
5 ¹H-NMR (ppm) (300 MHz, CDCl₃)

7.91 (d, 1H, J = 7.4 Hz), 7.63 (t, 1H, J = 7.4 Hz), 7.23 (t, 1H, J = 7.4 Hz), 7.08 (d, 1H, J = 8.2 Hz), 6.79 (d, 1H, J = 8.0 Hz), 6.66 (d, 1H, J = 8.2 Hz), 5.85 (ddd, 1H, J = 4.5, 8.3, 13.1 Hz), 5.55 (d, 1H, J = 8.2 Hz), 2.98-3.16 (m, 3H), 2.63-2.71 (m, 2H), 2.17-2.47 (m, 4H), 1.52-1.74
10 (m, 5H), 0.86-0.90 (m, 1H), 0.53-0.58 (m, 2H), 0.15-0.18 (m, 2H) (フリー体)

Mass (ESI) : 504 (M⁺+1)

実施例 106

2-(17-シクロプロピルメチル-4,5 α -エポキシ-3,14-ジヒドロキシ-モルヒナ
15 ン-6 β -イル)-4 μ イソキノリン-1,3-ジオン・酒石酸塩 (化合物 106) の合成



106

実施例 11 記載の方法に準じて、フタル酸無水物の代わりにホモフタル酸無水物、トリエチルアミンの代わりにピリジン、DMFの代わりにトルエンを溶媒に
20 用いて、10時間加熱還流して、表題化合物 106 のフリー体 12 mg (収率 17%) を得た。これを酒石酸塩として表題化合物 106 を得た。

¹H-NMR (ppm) (300 MHz, CDCl₃)

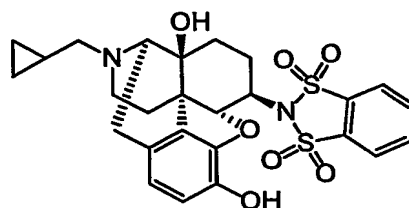
8.21 (d, 1H, J = 7.4 Hz), 7.58 (t, 1H, J = 7.4 Hz), 7.44 (t, 1H, J = 7.4 Hz), 7.25 (d, 1H, J = 7.4 Hz), 6.72 (d, 1H, J = 8.2 Hz), 6.65 (d, 1H, J = 8.2 Hz), 5.32 (d, 1H, J = 8.2 Hz), 4.80 (ddd, 1H, J = 4.5, 8.3, 13.1
25 Hz), 4.06 (s, 2H), 2.89-3.12 (m, 3H), 2.59-2.69 (m, 3H), 2.10-2.40 (m,

4H), 1.24–1.70 (m, 4H), 0.84–0.90 (m, 1H), 0.51–0.57 (m, 2H), 0.13–0.16 (m, 2H) (フリー体)

Mass (ESI) : 487 ($M^+ + 1$)

実施例 107

- 5 2-(17-シクロプロピルメチル-4,5 α -エポキシ-3,14-ジヒドロキシ-モルヒナン-6 β -イル)-ベンゾ[1,3,2]ジチアゾール-1,1,3,3-テトラオキサイド・メタンスルホン酸塩 (化合物 107) の合成



107

- 10 6 β -アミノ-17-シクロプロピルメチル-4,5 α -エポキシ-3-メトキシメトキシ-モルヒナン-14-オール 117 mg (0.30 mmol) をジクロロメタン 5 mL に溶解させ、トリエチルアミン 0.04 mL (0.29 mmol)、ベンゼン-1,2-ジスルフォニル-ジクロライド 79 mg (0.31 mmol) を加えて、1 時間加熱還流した。反応液を室温に放冷し、反応混合液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えてクロロホルムにて抽出した。有機層を合わせて、飽和食塩水にて洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、濃縮して粗生成物として 2-(17-シクロプロピルメチル-4,5 α -エポキシ-14-ヒドロキシ-3-メトキシメトキシ-モルヒナン-6 β -イル)-ベンゾ[1,3,2]ジチアゾール-1,1,3,3-テトラオキサイド 192 mg を得た。

- 得られた粗生成物 192 mg を 1,4-ジオキサン 3 mL に溶解させ、濃塩酸 0.3 mL、2-プロパノール 1 mL を加えて、室温にて 16 時間攪拌した。反応混合液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えてクロロホルムにて抽出した。有機層を合わせて、飽和食塩水にて洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、濃縮して粗生成物を得た。得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、表題化合物 107 のフリー体 76 mg (収率 46% : 2 steps) を得た。これを酒石酸塩として表題化合物 107 を得た。

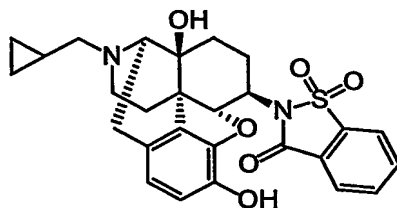
$^1\text{H-NMR}$ (ppm) (300 MHz, CDCl_3)

8.03-8.00 (m, 2H), 7.94-7.90 (m, 2H), 6.79 (d, 1H, $J = 8.2$ Hz), 6.65 (d, 1H, $J = 8.2$ Hz), 5.25 (d, 1H, $J = 8.5$ Hz), 3.95 (ddd, 1H, $J = 4.1, 8.5, 13.8$ Hz), 3.10 (d, 1H, $J = 7.6$ Hz), 3.06 (d, 1H, $J = 19.0$ Hz), 2.86-2.56 (m, 3H), 2.38 (d, 2H, $J = 6.4$ Hz), 2.33 (m, 1H), 2.15 (ddd, 1H, $J = 3.8, 12.0, 12.0$), 2.01 (m, 1H), 1.78 (m, 1H), 1.57-1.43 (m, 3H), 0.85 (m, 1H), 0.57-0.51 (m, 2H), 0.16-0.11 (m, 2H) (フリー体)

Mass (ESI) : 545 ($M^+ + 1$)

実施例 108

10 *N*-(17-シクロプロピルメチル-4,5 α -エポキシ-3,14-ジヒドロキシ-モルヒナン-6 β -イル)-*O*-スルホン安息香酸イミド・酒石酸塩 (化合物 108) の合成



108

15 6 β -アミノ-17-シクロプロピルメチル-4,5 α -エポキシ-3-メトキシメトキシ-モルヒナン-14-オール 203 mg (0.53 mmol) をクロロホルム 10 mL に溶解させ、0 °C にてトリエチルアミン 0.15 mL およびメチル-(2-クロロスルフォニル)-ベンゾエート 136 mg を加えて、室温にて8時間攪拌し、その後30分間加熱還流した。反応液を室温に放冷し、反応混合液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えてクロロホルムにて抽出した。有機層を合わせて、飽和食塩水にて洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、濃縮して粗生成物を得た。得られた粗生成物をシリカゲル

20 カラムクロマトグラフィーにて精製し2-[(17-シクロプロピルメチル-4,5 α -エポキシ-14-ヒドロキシ-3-メトキシメトキシ-モルヒナン-6 β -イル)-スルファモイル]-安息香酸メチルエステル 219 mg (収率 71%) を得た。

25 得られた2-[(17-シクロプロピルメチル-4,5 α -エポキシ-14-ヒドロキシ-3-メトキシメトキシ-モルヒナン-6 β -イル)-スルファモイル]-安息香酸メチルエステル 91 mg (0.16 mmol) をDMF 10 mL に溶解させ炭酸カリウム 352 mg を加えて、80 °C にて3時間攪拌した。反応液を室温に放冷した後、反応液をセライト濾過し、

て、濾液を濃縮して粗生成物として *N*-(17-シクロプロピルメチル-4,5 α -エポキシ-14-ヒドロキシ-3-メトキシメトキシ-モルヒナン-6 β -イル)-*O*-スルホン安息香酸イミドを得た。

- 5 得られた粗生成物を 2-プロパノール 2 mL およびクロロホルム 2 mL に溶解させ、濃塩酸 0.2 mL を加えて、室温にて 13 時間攪拌した。反応混合液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えてクロロホルムにて抽出した。有機層を合わせて、飽和食塩水にて洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、濃縮して粗生成物を得た。得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、表題化合物 108 のフリー体 67 mg (収率 85%: 2steps) を得た。これを酒石酸塩として表題化合物 108 を得た。
- 10

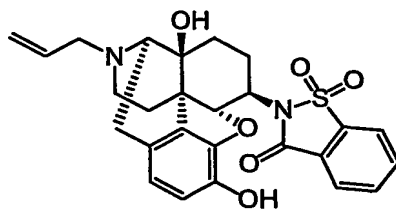
$^1\text{H-NMR}$ (ppm) (300 MHz, CDCl_3)

- 8.06–8.08 (m, 1H), 7.82–7.97 (m, 3H), 6.80 (d, 1H, $J = 8.1$ Hz), 6.65 (d, 1H, $J = 8.1$ Hz), 5.28 (d, 1H, $J = 8.3$ Hz), 3.92 (ddd, 1H, $J = 3.9, 8.3, 13.1$ Hz), 3.11 (d, 1H, $J = 5.6$ Hz), 3.06 (d, 1H, $J = 18.3$ Hz),
 15 2.78–2.87 (m, 1H), 2.60–2.70 (m, 2H), 2.32–2.39 (m, 3H), 2.13–2.20 (m, 1H), 1.46–1.76 (m, 4H), 0.82–0.88 (m, 1H), 0.52–0.57 (m, 2H), 0.12–0.15 (m, 2H) (フリー体)

Mass (ESI) : 509 ($\text{M}^+ + 1$)

実施例 109

- 20 *N*-(17-アリル-4,5 α -エポキシ-3,14-ジヒドロキシ-モルヒナン-6 β -イル)-*O*-スルホン安息香酸イミド・酒石酸塩 (化合物 109) の合成



109

- 実施例 108 記載の方法に準じて、6 β -アミノ-17-シクロプロピルメチル-4,5
 25 α -エポキシ-3-メトキシメトキシ-モルヒナン-14-オール の代わりに 17-アリル-6 β -アミノ-4,5 α -エポキシ-3-メトキシメトキシ-モルヒナン-14-オール を用いて、

表題化合物 109 のフリー体 8.7 mgを得た。これを酒石酸塩として表題化合物 109 を得た。

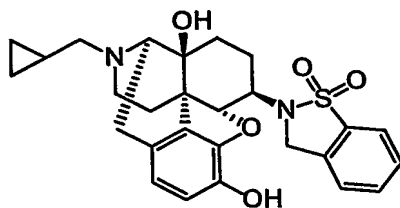
$^1\text{H-NMR}$ (ppm) (300 MHz, CDCl_3)

7.99–8.08 (m, 2H), 7.50–7.92 (m, 4H), 6.61–6.81 (m, 2H), 5.74–5.85 (m, 1H), 5.27 (d, 1H, $J = 8.3$ Hz), 3.89–3.96 (m, 1H), 3.08–3.15 (m, 3H), 2.94–3.03 (m, 3H), 2.48–2.66 (m, 1H), 2.29–2.36 (m, 1H), 2.13–2.20 (m, 2H), 1.45–1.75 (m, 3H) (フリー体)

Mass (ESI) : 495 ($\text{M}^+ + 1$)

実施例 110

10 *N*-(17-シクロプロピルメチル-4,5 α -エポキシ-3,14-ジヒドロキシ-モルヒナン-6 β -イル)-2,3-ジヒドロ-ベンゾ[*d*]イソチアゾール-1,1-ジオキサイド・酒石酸塩 (化合物 110) の合成



110

15 実施例108の中間体として得られた*N*-(17-シクロプロピルメチル-4,5 α -エポキシ-14-ヒドロキシ-3-メトキシメトキシ-モルヒナン-6 β -イル)-*O*-スルホン安息香酸イミド 37 mg (0.07 mmol)をTHF 5 mLに溶解させ、1.03 M ボラン・THF錯体 2.0 mLを加えて、3日間加熱還流した。反応液を室温に放冷し、反応混合液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えてクロロホルムにて抽出した。有機層を合わせて、飽和食塩水にて洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、濃縮して粗生成物として*N*-(17-シクロプロピルメチル-4,5 α -エポキシ-14-ヒドロキシ-3-メトキシメトキシ-モルヒナン-6 β -イル)-2,3-ジヒドロ-ベンゾ[*d*]イソチアゾール-1,1-ジオキサイドを得た。

25 得られた粗生成物を 2-プロパノール 3 mL およびクロロホルム 1 mL に溶解させ、濃塩酸 0.3 mL を加えて、室温にて 13 時間攪拌した。反応混合液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えてクロロホルムにて抽出した。有機層を合わせて、

飽和食塩水にて洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、濃縮して粗生成物を得た。得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、表題化合物 110 のフリー体 22 mg (収率 67% : 2steps) を得た。これを酒石酸塩として表題化合物 110 を得た。

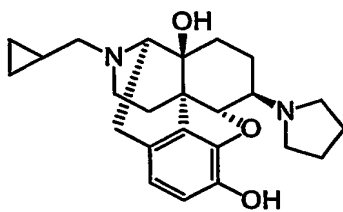
5 ¹H-NMR (ppm) (300 MHz, CDCl₃)

7.79 (d, 1H, J = 7.8 Hz), 7.61 (m, 1H), 7.53 (m, 1H), 7.44 (d, 1H, J = 7.8 Hz), 6.77 (d, 1H, J = 7.8 Hz), 6.62 (d, 1H, J = 8.3 Hz), 4.65 (d, 1H, J = 8.3 Hz), 4.59 (s, 2H), 3.64–3.70 (m, 1H), 3.10 (d, 1H, J = 5.6 Hz), 3.04 (d, 1H, J = 18.3 Hz), 2.60–2.67 (m, 2H), 2.38 (d, 2H, J = 6.6 Hz),
 10 2.21–2.33 (m, 2H), 2.13–2.19 (m, 1H), 1.78–1.83 (m, 1H), 1.68–1.72 (m, 1H), 1.50–1.59 (m, 2H), 0.81–0.86 (m, 1H), 0.51–0.56 (m, 2H), 0.10–0.14 (m, 2H) (フリー体)

Mass (ESI) : 495 (M⁺+1)

実施例 111

15 17-シクロプロピルメチル-4,5 α -エポキシ-6 β -(ピロリジン-1-イル)-モルヒナン-3,14-ジオール・酒石酸塩 (化合物 111) の合成



111

ナルトレキソン・安息香酸塩 200 mg (0.43 mmol) をベンゼン 20 ml に溶解させ、ピロリジン 2 mL を加えた後、100 °C の油浴にて水を共沸除去しながら 16
 20 時間加熱還流した。反応溶液を室温に放冷したのち、シアノ水素化ホウ素ナトリウム 81 mg (1.29 mmol) のメタノール溶液 10 mL を加えて、室温で 2 時間攪拌した。その反応混合液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えてクロロホルムにて抽出した。有機層を合わせて飽和食塩水にて洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾
 25 燥後、濃縮して粗生成物を得た。得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、表題化合物 111 のフリー体 142 mg (収率 83%) を得た。

これを酒石酸塩として表題化合物 111 を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (ppm) (300 MHz, CDCl_3)

6.73 (1H, d, $J = 8.1$ Hz), 6.58 (1H, d, $J = 8.1$ Hz), 4.66 (1H, d, $J = 6.9$ Hz), 3.10 (1H, d, $J = 5.6$ Hz), 3.04 (1H, d, $J = 18.3$ Hz), 2.5–2.8
5 (6H, m), 2.38 (2H, d, $J = 6.6$ Hz), 2.1–2.4 (5H, m), 1.90–2.05 (1H, m),
1.8 (2H, m), 1.7 (1H, m), 1.65 (1H, m), 1.5 (1H, m), 1.4 (1H, m), 0.8–
0.9 (1H, m), 0.5–0.6 (2H, m), 0.1–0.2 (2H, m) (フリー体)

Mass (ESI) : 397 ($\text{M}^+ + 1$)

実施例 112

10 ラット律動的膀胱収縮運動に対する抑制効果

SD 系雌性ラットをウレタン (1.0 g/kg) の腹腔内投与によって麻酔した。動物
の尿道口よりポリエチレンチューブを膀胱まで挿入し結紮固定した後、同チュー
ブより生理食塩水を適宜注入 (注入速度 : 約 0.2 ml/min、最大約 1.5 ml/匹) し膀胱
の律動的収縮運動を発現させた。なお、膀胱の律動的収縮運動については、膀胱
15 内に挿入したポリエチレンチューブを介して膀胱内圧を測定することによりモ
ニターした。安定した律動的収縮運動が少なくとも 10 回認められるのを確認し
た後、被験化合物の各用量溶液を 1 ml/kg の用量で静脈内投与した。被験化合物
投与後 10 分以内に膀胱内圧が投与直後に示した膀胱内圧の 50%以下を示した場合、
膀胱収縮抑制作用ありと判定し、再び 50%以上の膀胱内圧を示すまでの間を
20 律動的膀胱収縮抑制時間とした。被験化合物の投与溶媒として、被験化合物 4、
7、8、9、10、13、29、30、31、33、34、75、76、79、80、81、82、84、89、90、
91、93、94、95、110 および 111 には生理食塩水を、また被験化合物 11、12、14、
15、16、17、18、20、21、23、28、46、47、50、55、56、57、58、59、60、61、
62、63、64、65、66、68、69、70、71、72、73、74、77、78、83、85、86、87、
25 88、92、96、97、98、99、100、102、103、104、105、106、107、108 および 109
には 10%ジメチルスルホキシド (DMSO) 水溶液を、また被験化合物 1、2、67 およ
び 101 には 20%ジメチルスルホキシド (DMSO) 水溶液を、また被験化合物 5 およ
び 35 には 5%キシリトール (Xylitol) 水溶液を用いた。なお律動的膀胱収縮抑制
時間に影響する 10%DMSO 水溶液、20%DMSO 水溶液および 5%キシリトール水溶

液についても 1 ml/kg の用量で検討した。この結果を表 6 に示した。いずれの化合物においても用いた溶媒のみの投与群に比べ、律動的膀胱収縮抑制時間の延長が認められた。

5 表 6

被験化合物	投与量 (mg/kg 体重)	投与溶媒	例数	平均律動的膀胱 収縮抑制時間 (分)
化合物 <u>1</u>	0.1	20% DMSO 水	4	11.7
化合物 <u>2</u>	0.1	20% DMSO 水	4	15.5
化合物 <u>4</u>	0.1	生理食塩水	4	15.6
化合物 <u>5</u>	0.1	5%キシリトール水	4	9.9
化合物 <u>7</u>	1.0	生理食塩水	5	3.8
化合物 <u>8</u>	0.3	生理食塩水	4	6.8
化合物 <u>9</u>	0.1	生理食塩水	6	9.1
化合物 <u>10</u>	0.3	生理食塩水	4	7.8
化合物 <u>11</u>	0.005	10% DMSO 水	5	15.5
化合物 <u>11f</u>	0.005	5% キシリトール水	5	10.3
化合物 <u>12</u>	0.03	10% DMSO 水	5	16.5
化合物 <u>13</u>	0.03	生理食塩水	4	11.7
化合物 <u>14</u>	1.0	10% DMSO 水	5	7.9
化合物 <u>15</u>	0.01	10% DMSO 水	5	12.2
化合物 <u>16</u>	0.005	10% DMSO 水	5	14.8
化合物 <u>17</u>	0.005	10% DMSO 水	5	13.2
化合物 <u>18</u>	0.01	10% DMSO 水	4	13.7
化合物 <u>20</u>	1.0	10% DMSO 水	5	18.1
化合物 <u>21</u>	1.0	10% DMSO 水	4	19.0
化合物 <u>23</u>	1.0	10% DMSO 水	4	32.0
化合物 <u>28</u>	0.3	10% DMSO 水	4	19.6
化合物 <u>29</u>	1.0	生理食塩水	4	0.8
化合物 <u>30</u>	3.0	生理食塩水	4	2.3
化合物 <u>31</u>	1.0	生理食塩水	5	1.0
化合物 <u>33</u>	3.0	生理食塩水	4	2.1
化合物 <u>34</u>	1.0	生理食塩水	4	9.2
化合物 <u>35</u>	0.3	5%キシリトール水	6	29.9
化合物 <u>46</u>	1.0	10% DMSO 水	4	20.0
化合物 <u>47</u>	1.0	10% DMSO 水	4	21.8
化合物 <u>50</u>	0.1	10% DMSO 水	4	12.8
化合物 <u>55</u>	0.1	10% DMSO 水	4	15.0
化合物 <u>56</u>	0.1	10% DMSO 水	4	13.7

化合物 <u>57</u>	0.1	10% DMSO 水	4	24.2
化合物 <u>58</u>	0.03	10% DMSO 水	4	19.3
化合物 <u>59</u>	0.1	10% DMSO 水	4	6.1
化合物 <u>60</u>	0.03	10% DMSO 水	4	19.7
化合物 <u>61</u>	0.03	10% DMSO 水	4	22.6
化合物 <u>62</u>	0.01	10% DMSO 水	4	15.3
化合物 <u>63</u>	0.005	10% DMSO 水	4	16.1
化合物 <u>64</u>	0.01	10% DMSO 水	4	20.8
化合物 <u>65</u>	0.01	10% DMSO 水	4	18.6
化合物 <u>66</u>	0.003	10% DMSO 水	5	27.4
化合物 <u>67</u>	0.003	20% DMSO 水	5	27.3
化合物 <u>68</u>	0.001	10% DMSO 水	4	18.0
化合物 <u>69</u>	0.1	10% DMSO 水	4	15.7
化合物 <u>70</u>	0.1	10% DMSO 水	4	8.9
化合物 <u>71</u>	0.1	10% DMSO 水	4	24.9
化合物 <u>72</u>	0.003	10% DMSO 水	4	26.7
化合物 <u>73</u>	0.03	10% DMSO 水	4	13.4
化合物 <u>74</u>	0.03	10% DMSO 水	4	24.0
化合物 <u>75</u>	0.1	生理食塩水	4	20.2
化合物 <u>76</u>	0.01	生理食塩水	4	16.7
化合物 <u>77</u>	0.01	10% DMSO 水	4	16.6
化合物 <u>78</u>	0.1	10% DMSO 水	4	13.4
化合物 <u>79</u>	0.1	生理食塩水	4	2.1
化合物 <u>80</u>	0.1	生理食塩水	5	1.1
化合物 <u>81</u>	0.03	生理食塩水	4	16.1
化合物 <u>82</u>	0.03	生理食塩水	6	19.9
化合物 <u>83</u>	0.1	10% DMSO 水	4	10.6
化合物 <u>84</u>	0.1	生理食塩水	4	9.3
化合物 <u>85</u>	0.1	10% DMSO 水	4	6.9
化合物 <u>86</u>	0.1	10% DMSO 水	4	12.1
化合物 <u>87</u>	0.1	10% DMSO 水	4	6.4
化合物 <u>88</u>	0.03	10% DMSO 水	4	10.7
化合物 <u>89</u>	0.1	生理食塩水	4	12.5
化合物 <u>90</u>	0.1	生理食塩水	4	17.6
化合物 <u>91</u>	0.03	生理食塩水	5	14.7
化合物 <u>92</u>	0.1	10% DMSO 水	4	16.0
化合物 <u>93</u>	0.1	生理食塩水	4	16.0
化合物 <u>94</u>	0.1	生理食塩水	4	11.9
化合物 <u>95</u>	0.1	生理食塩水	4	15.0
化合物 <u>96</u>	0.1	10% DMSO 水	5	12.9
化合物 <u>97</u>	0.1	10% DMSO 水	5	11.2
化合物 <u>98</u>	0.1	10% DMSO 水	4	7.2
化合物 <u>99</u>	0.1	10% DMSO 水	5	16.9

化合物 <u>100</u>	0.1	10% DMSO 水	4	14.0
化合物 <u>101</u>	0.3	20% DMSO 水	4	15.1
化合物 <u>102</u>	0.1	10% DMSO 水	4	15.6
化合物 <u>103</u>	0.1	10% DMSO 水	4	13.1
化合物 <u>104</u>	0.1	10% DMSO 水	4	13.5
化合物 <u>105</u>	0.1	10% DMSO 水	4	7.3
化合物 <u>106</u>	0.01	10% DMSO 水	4	12.9
化合物 <u>107</u>	0.01	10% DMSO 水	5	14.1
化合物 <u>108</u>	0.01	10% DMSO 水	4	25.6
化合物 <u>109</u>	0.1	10% DMSO 水	4	18.1
化合物 <u>110</u>	0.1	生理食塩水	4	12.6
化合物 <u>111</u>	1.0	生理食塩水	3	2.8
	1ml/kg	10% DMSO 水	4	3.5
	1ml/kg	20% DMSO 水	4	6.5
	1ml/kg	5%キシリトール水	4	1.3

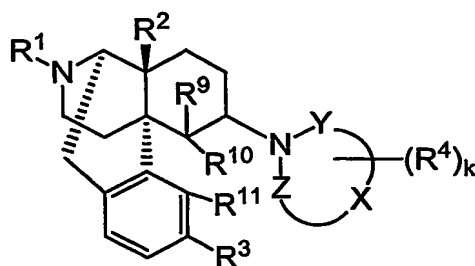
以上より、本発明の化合物が優れた頻尿もしくは尿失禁の治療または予防効果を有することが明らかとなった。

5 産業上の利用の可能性

本発明の化合物は、副作用が分離された新規な頻尿もしくは尿失禁の治療または予防剤として有用である。

請求の範囲

1. 一般式 (I)



(I)

- 5 [式中 R¹は水素、炭素数 1 から 5 のアルキル、炭素数 4 から 7 のシクロアルキルアルキル、炭素数 6 から 8 のシクロアルケニルアルキル、炭素数 6 から 12 のアリール、炭素数 7 から 13 のアラルキル、炭素数 3 から 7 のアルケニル、フラニルアルキル（アルキル部の炭素数は 1 から 5）、チエニルアルキル（アルキル部の炭素数は 1 から 5）、またはピリジルアルキル（アルキル部の炭素数は 1 から 5）を表し、R²、R³はそれぞれ別個に水素、ヒドロキシ、炭素数 1 から 5 のアルコキシ、炭素数 3 から 7 のアルケニロキシ、炭素数 7 から 13 のアラルキロキシ、または炭素数 1 から 5 のアルカノイロキシを表し、Y、Z は独立して原子価結合、または-C(=O)-を表し、-X-は環構造の一部になる炭素数 2 から 7 の炭素鎖（ただしそのうち 1 以上の炭素原子が窒素、酸素、または硫黄原子で置き換わっていてもよく、炭素鎖には不飽和結合が含まれていてもよい）を表し、k は 0 から 8 の整数を表し、R⁴は含窒素環状構造上の k 個の置換基であり、それぞれ別個にフッ素、塩素、臭素、ヨウ素、ニトロ、ヒドロキシ、炭素数 1 から 5 のアルキル炭素数 7 から 13 のシクロアルキルアルキル、炭素数 6 から 12 のアリール、炭素数 7 から 13 のアラルキル、炭素数 7 から 13 のアラルキロキシ、炭素数 1 から 5 のアルコキシ、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ、シアノ、イソチオシアナト、SR⁶、SOR⁶、SO₂R⁶、(CH₂)_pOR⁶、(CH₂)_pCOR⁶、(CH₂)_pCO₂R⁶、SO₂NR⁷R⁸、CONR⁷R⁸、(CH₂)_pNR⁷R⁸、(CH₂)_pN(R⁷)COR⁸を表すか、k 個の R⁴のうち、同一の炭素原子または硫黄原子に結合した 2 個の R⁴が一つの酸素原子となってカルボニル基またはスルホキシド基を、同一の炭素原子に結合した 2 個の R⁴が一つの硫黄原

- 子となってチオカルボニル基を、同一の硫黄原子に結合した 4 個の R^4 が 2 個の
 酸素原子となりスルホン基を表すか、または k 個の R^4 のうち隣接する炭素にそ
 れぞれ置換する 2 個の R^4 が一緒になって無置換または 1 以上の置換基 R^5 で置換
 されたベンゼン縮合環、ピリジン縮合環、ナフタレン縮合環、シクロプロパン縮
 5 合環、シクロブタン縮合環、シクロペンタン縮合環、シクロペンテン縮合環、シ
 クロヘキサン縮合環、シクロヘキセン縮合環、シクロヘプタン縮合環、またはシ
 クロヘプテン縮合環を表し、 R^5 はそれぞれ別個に、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素、
 ニトロ、ヒドロキシ、炭素数 1 から 5 のアルキル、炭素数 1 から 5 のアルコキシ、
 トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ、シアノ、炭素数 6 から 12 のアリ
 10 ール、イソチオシアナト、 SR^6 、 SOR^6 、 SO_2R^6 、 $(CH_2)_pOR^6$ 、 $(CH_2)_pCOR^6$ 、 $(CH_2)_pCO_2R^6$ 、
 $SO_2NR^7R^8$ 、 $CONR^7R^8$ 、 $(CH_2)_pNR^7R^8$ 、 $(CH_2)_pN(R^7)COR^8$ を表し、 R^9 は水素、炭素数 1 か
 ら 5 のアルキル、炭素数 1 から 5 のアルケニル、炭素数 7 から 13 のアラルキル、
 炭素数 1 から 3 のヒドロキシアルキル、 $(CH_2)_pOR^8$ 、または $(CH_2)_pCO_2R^8$ を表し、 R^{10} 、
 R^{11} は結合して $-O-$ 、 $-S-$ 、または $-CH_2-$ を表すか、または、 R^{10} が水素で、 R^{11} が水
 15 素、ヒドロキシ、炭素数 1 から 5 のアルコキシ、または炭素数 1 から 5 のアルカ
 ノイロキシを表し、 p は 0 から 5 の整数を表し、 R^6 は水素、炭素数 1 から 5 のア
 ルキル、炭素数 3 から 7 のアルケニル、炭素数 6 から 12 のアリール、または炭
 素数 7 から 13 のアラルキルを表し、 R^7 、 R^8 はそれぞれ別個に水素、炭素数 1 か
 ら 5 のアルキル、または炭素数 7 から 13 のアラルキルを表す] で示される含窒
 20 素環状置換基を有するモルヒナン誘導体、またはその薬理学的に許容される酸付
 加塩を有効成分として含有する頻尿もしくは尿失禁の治療または予防剤。
2. 一般式 (I) において、 Y 、 Z のどちらか一方のみが $-C(=O)-$ であり、他方は
 原子価結合である請求項 1 記載の頻尿もしくは尿失禁の治療または予防剤。
3. 一般式 (I) において、 Y 、 Z がともに $-C(=O)-$ である請求項 1 記載の頻尿も
 25 しくは尿失禁の治療または予防剤。
4. 一般式 (I) において、 R^1 が水素、炭素数 4 から 7 のシクロアルキルアルキ
 ル、炭素数 6 から 8 のシクロアルケニルアルキル、炭素数 6 から 12 のアリール、
 または炭素数 3 から 7 のアルケニルであり、隣接する炭素にそれぞれ置換する 2
 個の R^4 が一緒になって無置換または 1 以上の置換基 R^5 で置換されたベンゼン縮

合環、ピリジン縮合環、ナフタレン縮合環、シクロプロパン縮合環、シクロブタン縮合環、シクロペンタン縮合環、シクロペンテン縮合環、シクロヘキサン縮合環、シクロヘキセン縮合環、シクロヘプタン縮合環、もしくはシクロヘプテン縮合環を形成する請求項 3 記載の頻尿もしくは尿失禁の治療または予防剤。

- 5 5. 一般式 (I) において、 R^1 が水素、シクロプロピルメチル、シクロブチルメチル、シクロペンチルメチル、シクロヘキシルメチル、アリル、またはプレニルであり、 R^2 が、水素、ヒドロキシ、メトキシ、エトキシ、アリルオキシ、ベンジルオキシ、アセトキシまたはプロピオノキシであり、 R^3 が、水素、ヒドロキシ、メトキシ、エトキシ、ベンジルオキシ、アセトキシまたはプロピオノキシであり、
 10 k が 0 から 6 の整数であり、2 個の R^4 が一緒になって無置換または 1 から 4 個の置換基 R^5 で置換されたベンゼン縮合環であり、 R^5 がそれぞれ別個に、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素、ニトロ、メチル、エチル、プロピル、ベンジル、ヒドロキシ、メトキシ、エトキシ、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ、シアノ、フェニル、イソチオシアナト、 SR^6 、 SOR^6 、 SO_2R^6 、 $(CH_2)_pOR^6$ 、 $(CH_2)_pCOR^6$ 、
 15 $(CH_2)_pCO_2R^6$ 、 $SO_2NR^7R^8$ 、 $CONR^7R^8$ 、 $(CH_2)_pNR^7R^8$ 、または $(CH_2)_pN(R^7)COR^8$ であり、 p が 0 から 5 の整数であり、 R^6 が水素、メチル、エチル、プロピル、またはフェニルであり、 R^7 、 R^8 がそれぞれ別個に水素、メチル、エチル、プロピル、またはベンジルであり、 R^9 が水素、またはメチルであり、 R^{10} 、 R^{11} が結合して $-O-$ であるか、または R^{10} が水素で、 R^{11} が水素、ヒドロキシ、またはメトキシである請求項 3 記載の頻尿もしくは尿失禁の治療または予防剤。
 20

6. 一般式 (I) において、 Y 、 Z がともに原子価結合である請求項 1 記載の頻尿もしくは尿失禁の治療または予防剤。

7. 一般式 (I) において、 R^1 が水素、炭素数 1 から 5 のアルキル、炭素数 7 から 13 のアラルキル、フラニルアルキル (ただしアルキル部の炭素数は 1 から 5)、チエニルアルキル (ただしアルキル部の炭素数は 1 から 5)、またはピリ
 25 ジルアルキル (ただしアルキル部の炭素数は 1 から 5) であり、隣接する炭素にそれぞれ置換する 2 個の R^4 が一緒になって無置換または 1 以上の置換基 R^5 で置換されたベンゼン縮合環、ピリジン縮合環、ナフタレン縮合環、シクロプロパン縮合環、シクロブタン縮合環、シクロペンタン縮合環、シクロペンテン縮合環、

シクロヘキサン縮合環、シクロヘキセン縮合環、シクロヘプタン縮合環、もしくはシクロヘプテン縮合環を形成する請求項 6 記載の頻尿もしくは尿失禁の治療または予防剤。

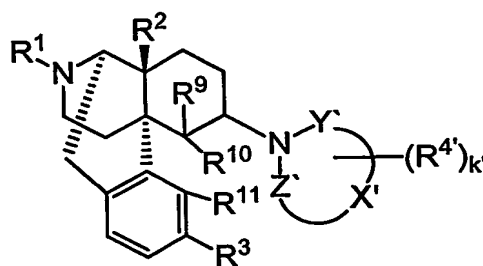
8. 一般式 (I) において、 R^1 が水素、メチル、エチル、プロピル、ベンジル、
5 フェネチル、フェニルプロピル、2-フラニルメチル、2-フラニルエチル、2-フラニルプロピル、3-フラニルメチル、3-フラニルエチル、3-フラニルプロピル、2-チオフェニルメチル、2-チオフェニルエチル、2-チオフェニルプロピル、3-チオフェニルメチル、3-チオフェニルエチル、3-チオフェニルプロピル、2-ピリジニルメチル、2-ピリジニルエチル、2-ピリジニルプロピル、3-ピリジニルメチル、
10 3-ピリジニルエチル、3-ピリジニルプロピル、4-ピリジニルメチル、4-ピリジニルエチル、または 4-ピリジニルプロピルであり、 R^2 が、水素、ヒドロキシ、メトキシ、エトキシ、アリルオキシ、ベンジルオキシ、アセトキシまたはプロピオノキシであり、 R^3 が、水素、ヒドロキシ、メトキシ、エトキシ、ベンジルオキシ、アセトキシまたはプロピオノキシであり、 k が 0 から 6 の整数であり、2 個の R^4
15 が一緒になって無置換または 1 から 4 個の置換基 R^5 で置換されたベンゼン縮合環であり、他の R^4 がそれぞれ別個に、メチル、エチル、プロピル、またはベンジルであるか、同一の炭素原子に結合した 2 個の R^4 が一つの酸素原子となったカルボニル基であり、 R^5 がそれぞれ別個に、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素、ニトロ、メチル、エチル、プロピル、ベンジル、ヒドロキシ、メトキシ、エトキシ、
20 トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ、シアノ、フェニル、イソチオシアナト、 SR^6 、 SOR^6 、 SO_2R^6 、 $(CH_2)_pOR^6$ 、 $(CH_2)_pCOR^6$ 、 $(CH_2)_pCO_2R^6$ 、 $SO_2NR^7R^8$ 、 $CONR^7R^8$ 、 $(CH_2)_pNR^7R^8$ 、または $(CH_2)_pN(R^7)COR^8$ であり、 p が 0 から 5 の整数であり、 R^6 は水素、メチル、エチル、プロピル、またはフェニルであり、 R^7 、 R^8 がそれぞれ別個に水素、メチル、エチル、プロピル、またはベンジルであり、 R^9 が水素、または
25 メチルであり、 R^{10} 、 R^{11} が結合して $-O-$ であるか、または R^{10} が水素で、 R^{11} が水素、ヒドロキシ、またはメトキシである請求項 6 記載の頻尿もしくは尿失禁の治療または予防剤。

9. 請求項 1 から 8 のいずれか 1 項に記載の含窒素環状置換基を有するモルヒナン誘導体、またはその薬理学的に許容される酸付加塩を用いた頻尿、尿意切迫も

しくは尿失禁のための治療または予防方法。

10. 請求項 1 から 8 のいずれか 1 項に記載の含窒素環状置換基を有するモルヒナン誘導体、またはその薬理学的に許容される酸付加塩を用いた頻尿、尿意切迫もしくは尿失禁のための使用。

5 11. 一般式 (II)



(II)

- [式中、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^9 、 R^{10} 、 R^{11} は前記定義に同じであり、 $R^{4'}$ 、 X' 、 Y' 、 Z' 、 k' は前記 R^4 、 X 、 Y 、 Z 、 k と同一の定義を表すが、 Y' 、 Z' が同時に原子価結合で X' が $-(CH_2)_4-$ 、 $-(CH_2)_5-$ 、 $-(CH_2)_2-O-(CH_2)_2-$ の場合 k' は 1 以上でなければならない、また、 Y' 、 Z' が同時に $-C(=O)-$ で X' が 2 個の炭素よりなる環構造構成鎖の場合 k' は 1 以上でなければならない、中でも $(R^{4'})_{k'}$ がベンゼン縮合環である場合は、該ベンゼン環は R^5 で置換されていなければならない] で示される含窒素環状置換基を有するモルヒナン誘導体、またはその薬理学的に許容される酸付加塩。
- 10 12. 一般式 (II) において、 Y' 、 Z' のどちらか一方のみが $-C(=O)-$ であり、他方は原子価結合である請求項 11 記載のモルヒナン誘導体、またはその薬理学的に許容される酸付加塩。
- 15 13. 一般式 (II) において、 Y' 、 Z' がともに $-C(=O)-$ である請求項 11 記載のモルヒナン誘導体、またはその薬理学的に許容される酸付加塩。
- 20 14. 一般式 (II) において、 R^1 が水素、炭素数 4 から 7 のシクロアルキルアルキル、炭素数 6 から 8 のシクロアルケニルアルキル、炭素数 6 から 12 のアリール、または炭素数 3 から 7 のアルケニルを表し、隣接する炭素にそれぞれ置換する 2 個の $R^{4'}$ が一緒になって無置換または 1 以上の置換基 R^5 で置換されたベンゼン縮合環、ピリジン縮合環、ナフタレン縮合環、シクロプロパン縮合環、シクロブタ

ン縮合環、シクロペンタン縮合環、シクロペンテン縮合環、シクロヘキサン縮合環、シクロヘキセン縮合環、シクロヘプタン縮合環、もしくはシクロヘプテン縮合環を形成する請求項 13 記載のモルヒナン誘導体、またはその薬理学的に許容される酸付加塩。

- 5 15. 一般式 (II) において、 R^1 が水素、シクロプロピルメチル、シクロブチルメチル、シクロペンチルメチル、シクロヘキシルメチル、アリル、またはプレニルであり、 R^2 が、水素、ヒドロキシ、メトキシ、エトキシ、アリルオキシ、ベンジルオキシ、アセトキシまたはプロピオノキシであり、 R^3 が、水素、ヒドロキシ、メトキシ、エトキシ、ベンジルオキシ、アセトキシまたはプロピオノキシであり、
- 10 k' が 0 から 6 の整数であり、2 個の $R^{4'}$ が一緒になって無置換または 1 から 4 個の置換基 R^5 で置換されたベンゼン縮合環であり、 R^5 がそれぞれ別個に、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素、ニトロ、メチル、エチル、プロピル、ベンジル、ヒドロキシ、メトキシ、エトキシ、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ、シアノ、フェニル、イソチオシアナト、 SR^6 、 SOR^6 、 SO_2R^6 、 $(CH_2)_pOR^6$ 、 $(CH_2)_pCOR^6$ 、
- 15 $(CH_2)_pCO_2R^6$ 、 $SO_2NR^7R^8$ 、 $CONR^7R^8$ 、 $(CH_2)_pNR^7R^8$ 、または $(CH_2)_pN(R^7)COR^8$ であり、 p が 0 から 5 の整数であり、 R^6 が水素、メチル、エチル、プロピル、またはフェニルであり、 R^7 、 R^8 がそれぞれ別個に水素、メチル、エチル、プロピル、またはベンジルであり、 R^9 が水素、またはメチルであり、 R^{10} 、 R^{11} が結合して $-O-$ であるか、または R^{10} が水素で、 R^{11} が水素、ヒドロキシ、またはメトキシである請求項 13
- 20 記載のモルヒナン誘導体、またはその薬理学的に許容される酸付加塩。
16. 一般式 (II) において、 Y' 、 Z' がともに原子価結合である請求項 11 記載のモルヒナン誘導体、またはその薬理学的に許容される酸付加塩。
17. 一般式 (II) において、 R^1 が水素、炭素数 1 から 5 のアルキル、炭素数 7 から 13 のアラルキル、フラニルアルキル（ただしアルキル部の炭素数は 1 から
- 25 5）、チエニルアルキル（ただしアルキル部の炭素数は 1 から 5）、またはピリジルアルキル（ただしアルキル部の炭素数は 1 から 5）であり、隣接する炭素にそれぞれ置換する 2 個の $R^{4'}$ が一緒になって無置換または 1 以上の置換基 R^5 で置換されたベンゼン縮合環、ピリジン縮合環、ナフタレン縮合環、シクロプロパン縮合環、シクロブタン縮合環、シクロペンタン縮合環、シクロペンテン縮合環、

シクロヘキサン縮合環、シクロヘキセン縮合環、シクロヘプタン縮合環、もしくはシクロヘプテン縮合環を形成する請求項 16 記載のモルヒナン誘導体、またはその薬理学的に許容される酸付加塩。

18. 一般式 (II) において、 R^1 が水素、メチル、エチル、プロピル、ベンジル、
5 フェネチル、フェニルプロピル、2-フラニルメチル、2-フラニルエチル、2-フラ
ニルプロピル、3-フラニルメチル、3-フラニルエチル、3-フラニルプロピル、2-
チオフェニルメチル、2-チオフェニルエチル、2-チオフェニルプロピル、3-チオ
フェニルメチル、3-チオフェニルエチル、3-チオフェニルプロピル、2-ピリジニ
ルメチル、2-ピリジニルエチル、2-ピリジニルプロピル、3-ピリジニルメチル、
10 3-ピリジニルエチル、3-ピリジニルプロピル、4-ピリジニルメチル、4-ピリジ
ニルエチル、または 4-ピリジニルプロピルであり、 R^2 が、水素、ヒドロキシ、メ
トキシ、エトキシ、アリルオキシ、ベンジルオキシ、アセトキシまたはプロピオ
ノキシであり、 R^3 が、水素、ヒドロキシ、メトキシ、エトキシ、ベンジルオキシ、
アセトキシまたはプロピオノキシであり、 k' が 0 から 6 の整数であり、2 個の
15 $R^{4'}$ が一緒になって無置換または 1 から 4 個の置換基 R^5 で置換されたベンゼン縮
合環であり、他の $R^{4'}$ がそれぞれ別個に、メチル、エチル、プロピル、またはベ
ンジルであるか、同一の炭素原子に結合した 2 個の $R^{4'}$ が一つの酸素原子となっ
たカルボニル基であり、 R^5 がそれぞれ別個に、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素、ニ
トロ、メチル、エチル、プロピル、ベンジル、ヒドロキシ、メトキシ、エトキシ、
20 トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ、シアノ、フェニル、イソチオシア
ナト、 SR^6 、 SOR^6 、 SO_2R^6 、 $(CH_2)_pOR^6$ 、 $(CH_2)_pCOR^6$ 、 $(CH_2)_pCO_2R^6$ 、 $SO_2NR^7R^8$ 、 $CONR^7R^8$ 、
 $(CH_2)_pNR^7R^8$ 、または $(CH_2)_pN(R^7)COR^8$ であり、 p が 0 から 5 の整数であり、 R^6 は水
素、メチル、エチル、プロピル、またはフェニルであり、 R^7 、 R^8 がそれぞれ別個
に水素、メチル、エチル、プロピル、またはベンジルであり、 R^9 が水素、または
25 メチルであり、 R^{10} 、 R^{11} が結合して-O-であるか、または R^{10} が水素で、 R^{11} が水素、
ヒドロキシ、またはメトキシである請求項 16 記載のモルヒナン誘導体、または
その薬理学的に許容される酸付加塩。

19. 請求項 11 から 18 のいずれか 1 項に記載のモルヒナン誘導体またはその薬理
学的に許容される酸付加塩を含有する医薬。

20. 請求項 11 から 18 のいずれか 1 項に記載のモルヒナン誘導体またはその薬理学的に許容される酸付加塩を含有する医薬組成物。

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP03/12890

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int.Cl⁷ C07D489/00, A61K31/485, A61P13/00, 13/02

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int.Cl⁷ C07D489/00, A61K31/485

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

CA (STN), REGISTRY (STN), WPIDS (STN)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	JP 11-501627 A (Algos Pharmaceutical Corp.), 09 February, 1999 (09.02.99), Full text & EP 820288 A	1-8, 11-20
A	WO 01/05795 A (Toray Industries, Inc.), 25 January, 2001 (25.01.01), Full text & EP 1203771 A	1-8, 11-20
P, A	WO 02/80918 A (Toray Industries, Inc.), 17 October, 2002 (17.10.02), Full text (Family: none)	1-8, 11-20

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C.

☐ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:
 "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
 "E" earlier document but published on or after the international filing date
 "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
 "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
 "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
 "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
 "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
 "&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search
11 November, 2003 (11.11.03)

Date of mailing of the international search report
25 November, 2003 (25.11.03)

Name and mailing address of the ISA/
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP03/12890

Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☒ Claims Nos.: 9, 10

because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

The inventions as set forth in claims 9, 10 pertain to methods for treatment of the human body by therapy.

2. ☐ Claims Nos.:

because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:

3. ☐ Claims Nos.:

because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.
☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl⁷ C07D489/00, A61K31/485, A61P13/00, 13/02

B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl⁷ C07D489/00, A61K31/485

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)

CA (STN), REGISTRY (STN), WPIDS (STN)

C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
A	JP 11-501627 A (アルゴス ファーマシューティカル コーポレーション) 1999. 02. 09, 文献全体 & EP 820288 A	1-8, 11-20
A	WO 01/05795 A (東レ株式会社) 2001. 01. 25, 文献全体 & EP 1203771 A	1-8, 11-20
PA	WO 02/80918 A (東レ株式会社) 2002. 10. 17, 文献全体 (ファミリーなし)	1-8, 11-20

☐ C欄の続きにも文献が列挙されている。☐ パテントファミリーに関する別紙を参照。

* 引用文献のカテゴリー

「A」 特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの

「E」 国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの

「L」 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)

「O」 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献

「P」 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

の日の後に公表された文献

「T」 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの

「X」 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの

「Y」 特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの

「&」 同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

11. 11. 03

国際調査報告の発送日

25.11.03

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁 (ISA/JP)

郵便番号100-8915

東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官 (権限のある職員)

内藤 伸一

4P

8615

電話番号 03-3581-1101 内線 3492

第I欄 請求の範囲の一部の調査ができないときの意見 (第1ページの2の続き)

法第8条第3項 (PCT17条(2)(a)) の規定により、この国際調査報告は次の理由により請求の範囲の一部について作成しなかった。

1. ☒ 請求の範囲 9, 10 は、この国際調査機関が調査をすることを要しない対象に係るものである。つまり、

請求の範囲9, 10の発明は、治療による人体の処置方法に関するものである。

2. ☐ 請求の範囲 _____ は、有意義な国際調査をすることができる程度まで所定の要件を満たしていない国際出願の部分に係るものである。つまり、

3. ☐ 請求の範囲 _____ は、従属請求の範囲であってPCT規則6.4(a)の第2文及び第3文の規定に従って記載されていない。

第II欄 発明の単一性が欠如しているときの意見 (第1ページの3の続き)

次に述べるようにこの国際出願に二以上の発明があるとこの国際調査機関は認めた。

1. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料をすべて期間内に納付したので、この国際調査報告は、すべての調査可能な請求の範囲について作成した。
2. ☐ 追加調査手数料を要求するまでもなく、すべての調査可能な請求の範囲について調査することができたので、追加調査手数料の納付を求めなかった。
3. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料を一部のみしか期間内に納付しなかったため、この国際調査報告は、手数料の納付のあった次の請求の範囲のみについて作成した。
4. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料を期間内に納付しなかったため、この国際調査報告は、請求の範囲の最初に記載されている発明に係る次の請求の範囲について作成した。

追加調査手数料の異議の申立てに関する注意

- ☐ 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがあった。
- ☐ 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがなかった。